

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Denis Dujmenović

Sarkoidoza pluća

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru „Sestre milosrdnice“, u Zavodu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom dr.sc. Marije Gomerčić Palčić, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Popis kratica i pokrata

6MWT	test šestominutnog hodanja (engl. <i>six-minute walk test</i>)
ACE	angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. <i>angiotensin-converting enzyme</i>)
ALP	alkalna fosfataza (engl. <i>alkaline phosphatase</i>)
ANCA	antineutrofilna citoplazmatska protutijela (engl. <i>antineutrophilic cytoplasmic antibody</i>)
ANXA11	gen <i>aneksin A11</i> (engl. <i>annexin A11</i>)
APC	antigen-prezentirajuće stanice (engl. <i>antigen-presenting cells</i>)
ATS	Američko torakalno društvo (engl. <i>American Thoracic Society</i>)
BAL	bronhoalveolarni lavat/bronhoalveolarna lavaža
BPI	bolesti plućnog intersticija
BTNL2	<i>butirofilinu sličan gen 2</i> (engl. <i>butyrophilin-like 2 gene</i>)
CD	stanični diferencijacijski antigen (engl. <i>cluster of differentiation</i>)
CMV	citomegalovirus
CRP	c-reaktivni protein
CT	kompjuterizirana tomografija (engl. <i>computed tomography</i>)
CVID	obična varijabilna imunodeficijencija (engl. <i>common variable immunodeficiency</i>)
DLCO	difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (engl. <i>diffusing capacity of the lung for carbon monoxide</i>)
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EBUS	endobronhalni endoskopski ultrazvuk (engl. <i>endobronchial endoscopic ultrasound</i>)
ELISpot	enzimski vezani imunospot test (engl. <i>enzyme-linked immunospot assay</i>)
ERS	Europsko društvo za respiratorne bolesti (engl. <i>European Respiratory Society</i>)
EUS	ezofagealni endoskopski ultrazvuk (engl. <i>esophageal endoscopic ultrasound, EUS</i>)
FDG-PET	pozitronska emisijska tomografija fluorodeoksiglukozom

FMT	18-fluormetiltirozinom
FVC	forsirani vitalni kapacitet
HHV-6	humani herpes virus 6
HHV-8	humani herpes virus 8
HIV	virus humane imunodeficijencije (engl. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	humani leukocitni antigen (engl. <i>human leukocyte antigen</i>)
HP	hipersenzitivni pneumonitis
HRCT	kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (engl. <i>high-resolution computed tomography</i>)
HTLV-1	humani T-limfotropni virus tipa 1
IFN- γ	interferon gama (engl. interferon-gamma)
IgE	imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G
IGRA	test otpuštanja interferona gama (engl. <i>interferon gamma release assay</i>)
IL	interleukin
MHC	glavni kompleks tkivne podudarnosti (engl. major histocompatibility complex)
mKatG	katalaza-peroksidaza <i>M.tuberculosis</i>
MKB-10	10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti
NYHA	engl. <i>New York Heart Association</i>
PCR	lančana reakcija polimeraze (engl. <i>polymerase chain reaction</i>)
PET	pozitronska emisijska tomografija
RF	reumatoidni faktor
RNA	ribonukleinska kiselina (engl. <i>ribonucleic acid</i>)
SAA	serumski amiloid A
SAD	Sjedinjene Američke Države
TBNA	transbronhalna aspiracija iglom (engl. <i>transbronchial needle aspiration</i>)
TCR	T-stanični receptor (engl. <i>T-cell receptor</i>)
Th1	pomoćnički T-limfocit tipa 1 (engl. <i>T-helper lymphocyte type 1</i>)

Th2	pomoćnički T-limfocit tipa 2 (engl. <i>T-helper lymphocyte type 2</i>)
Th17	pomoćnički T-limfocit tipa 17 (engl. <i>T-helper lymphocyte type 17</i>)
TLC	totalni plućni kapacitet (engl. <i>total lung capacity</i>)
TNF-α	faktor tumorske nekroze alfa (engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
Treg	regulatorni T-limfocit
VC	vitalni kapacitet (engl. <i>vital capacity</i>)
WASOG	Svjetsko udruženje za sarkoidozu i druge granulomatoze (engl. <i>World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders</i>)
WTC	Svjetski trgovački centar (engl. <i>World Trade Center</i>)

Sadržaj

Sažetak.....	I
Summary	II
1. Uvod	1
2. Povijesni pregled	2
3. Epidemiologija	6
3.1. Incidencija, prevalencija i mortalitet.....	7
3.2. Sarkoidoza u Republici Hrvatskoj.....	8
4. Etiologija	8
4.1. Mogući etiološki čimbenici	9
4.1.1. Profesionalna i okolišna izloženost.....	10
4.1.2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> i druge mikobakterije	10
4.1.3. <i>Cutibacterium (Propionibacterium) acnes</i>	11
4.1.4. Virusi	11
4.1.5. Vimentin i serumski amiloid A.....	12
4.1.6. Genetska predispozicija	12
5. Patologija i patogeneza	13
5.1. Imunopatogeneza.....	17
6. Klinička slika	20
7. Dijagnostika	22
7.1. Laboratorijsko testiranje	23
7.2. Testiranje na tuberkulozu	24
7.3. Radiološke i nuklearnomedicinske pretrage	24
7.3.1. Rendgenska snimka prsnog koša.....	25
7.3.2. Kompjuterizirana tomografija (CT).....	28

7.3.3. Pozitronska emisijska tomografija (PET)	28
7.3.4. Scintigrafija galijem-67	29
7.4. Testovi plućne funkcije	29
7.5. Biopsija tkiva	30
8. Diferencijalna dijagnoza.....	32
9. Liječenje	35
9.1. Glukokortikoidi.....	36
9.2. Drugi lijekovi	39
9.3. Transplantacija pluća	40
10. Prognoza	40
11. Zaključak	42
12. Zahvale.....	43
13. Literatura	44
14. Životopis	54

Sažetak

Sarkoidoza pluća

Denis Dujmenović

Sarkoidoza je sustavna granulomatozna upalna bolest još uvijek nerazjašnjene etiologije, a prvu je kliničku sliku bolesti opisao Sir Jonathan Hutchinson još u drugoj polovici 19. stoljeća. Smatra se da je bolest multifaktorijalno uzrokovana; u obzir dolaze razne hipoteze o okolišnim, infektivnim i genetskim uzrocima. Sarkoidoza pluća najčešća je manifestacija bolesti i nalazi se u 90-95% oboljelih od sarkoidoze. Incidencija bolesti se kreće od 10 do 20 oboljelih na 100000 stanovnika. Bolest se tipično javlja u dobi između 20. i 40. godine života, a češća je u pripadnika crne rase kod kojih ima i teži klinički tijek. Potrebno je napomenuti da postoji i drugi vrhunac pojavnosti bolesti u dobi od 50 godina i to češće u ženskog spola. Karakteristična histološka promjena u zahvaćenom tkivu su nekazeozni granulomi. Ove su kompaktne tvorbe građene od epiteloidnih stanica, divovskih multinuklearnih stanica i limfocita bez kazeozne nekroze. Svojom prisustvom one uništavaju normalnu strukturu tkiva pluća i dovode do oštećenja. Bolest u velikom broju slučajeva može biti asimptomatska, ali kod nekih pacijenata uzrokuje opće (slabost, vrućica, umor) i respiratorne simptome (kašalj, zaduha, bol u prsima) te progresivno zatajenje plućne funkcije. Dijagnoza se postavlja na temelju tri elementa koja trebaju biti zadovoljena. To su patohistološki dokaz nekazeoznih granuloma u plućima, kliničko-radiološke značajke plućne bolesti i odsustvo drugih bolesti koje se slično očituju. Liječenje ne zahtijevaju svi pacijenti, već oni s težom kliničkom slikom. Temelj inicijalne terapije su glukokortikoidi, a pacijenti čije stanje to zahtijeva, mogu se liječiti i drugim lijekovima kao što su metotreksat i drugi imunosupresivni lijekovi, te antagonisti $\text{TNF-}\alpha$. U većine pacijenata bolest rezultira spontanom remisijom, ali kod nekih može dovesti i do uznapredovane plućne fibroze i zahtijevati transplantaciju pluća.

Ključne riječi: sarkoidoza pluća, nekazeozni granulomi, dijagnostika, terapija, plućna fibroza

Summary

Pulmonary sarcoidosis

Denis Dujmenović

Sarcoidosis is a systemic granulomatous inflammatory disease of yet unclear etiology and the first known description of its clinical features was published by Sir Jonathan Hutchinson in the second half of the 19th century. Etiology of sarcoidosis is believed to be multifactorial; consideration is given to various hypotheses about environmental, infectious and genetic causes. Pulmonary sarcoidosis is the most common manifestation of the disease and is found in up to 90-95% of sarcoidosis patients. The incidence of the disease ranges from 10 to 20 per 100,000 population. Disease typically occurs in people aged from 20 to 40 years old, and is more frequent among black people with a more severe clinical course. It should be noted that there is another peak in the occurrence of the disease at 50 years of age and more often in females. Characteristic histopathological change is the formation of noncaseating granulomas in the affected tissue. Granuloma is a compact nodule that consists of epithelioid cells, giant multinuclear cells and lymphocytes and does not contain elements of caseous necrosis. In many cases, patient may be asymptomatic, but some patients experience general symptoms (e.g. weakness, fever, fatigue) as well as respiratory symptoms (e.g. cough, dyspnea, chest pain) and progressive respiratory failure. Three elements are important when diagnosing a patient with pulmonary sarcoidosis: histopathological evidence of noncaseating granuloma formation, clinicoradiological features of the pulmonary disease and exclusion of other diseases with similar presentation. Only patients with a more severe clinical course require treatment. Glucocorticoids are the basis for initial treatment of the disease, but patients who cannot tolerate glucocorticoids, can be treated with other drugs such as methotrexate and other immunosuppressants as well as TNF- α antagonists. Most patients experience spontaneous remission, although some patients may develop advanced pulmonary fibrosis and require lung transplantation.

Key words: pulmonary sarcoidosis, noncaseating granulomas, diagnostics, therapy, pulmonary fibrosis

1. Uvod

Sarkoidoza je multisistemska granulomatozna upalna bolest nepoznate etiologije karakterizirana pojavom nekazeoznih granuloma u zahvaćenim tkivima i organima (1).

Budući da je uzrok bolesti nepoznat, nije moguće ponuditi sažetu definiciju sarkoidoze (2). U veljači 1999. godine Američko torakalno društvo (engl. *American Thoracic Society*, ATS), Europsko društvo za respiratorne bolesti (engl. *European Respiratory Society*, ERS) i Svjetsko udruženje za sarkoidozu i druge granulomatoze (engl. *World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, WASOG) zajednički su objavili opisnu definiciju sarkoidoze koja glasi: „Sarkoidoza je multisistemski poremećaj nepoznatog uzroka. Uobičajeno pogađa mlade i sredovječne odrasle osobe i često se prezentira kao bilateralna hilarna limfadenopatija, plućni infiltrati, lezije oka i kože. Jetra, slezena, limfni čvorovi, žlijezde slinovnice, srce, živčani sustav, mišići, kosti i drugi organi mogu biti zahvaćeni. Dijagnoza je postavljena kada su klinički i radiološki nalazi potkrijepljeni histološkim dokazom nekazeoznih granuloma s epitelioidnim stanicama. Granulomi poznatih uzroka i lokalne sarkoidne reakcije moraju biti isključeni. Često opažene imunološke značajke su depresija kožne preosjetljivosti odgođenog tipa i pojačani imunosni odgovor pomoćničkih T-limfocita tipa 1 (Th1) na zahvaćenom mjestu. Mogu se također naći i cirkulirajući imunokompleksi zajedno sa znakovima hiperaktivnosti B-limfocita. Tijek i prognoza mogu biti u uzajamnoj vezi s načinom početka i opsegom bolesti. Akutni početak s nodoznim eritemom ili asimptomatska bilateralna hilarna limfadenopatija obično najavljuju samoograničavajući tijek bolesti, dok podmukli početak, osobito s višestrukim izvanplućnim lezijama, može slijediti neizbježna, progresivna fibroza pluća i drugih organa (3).“

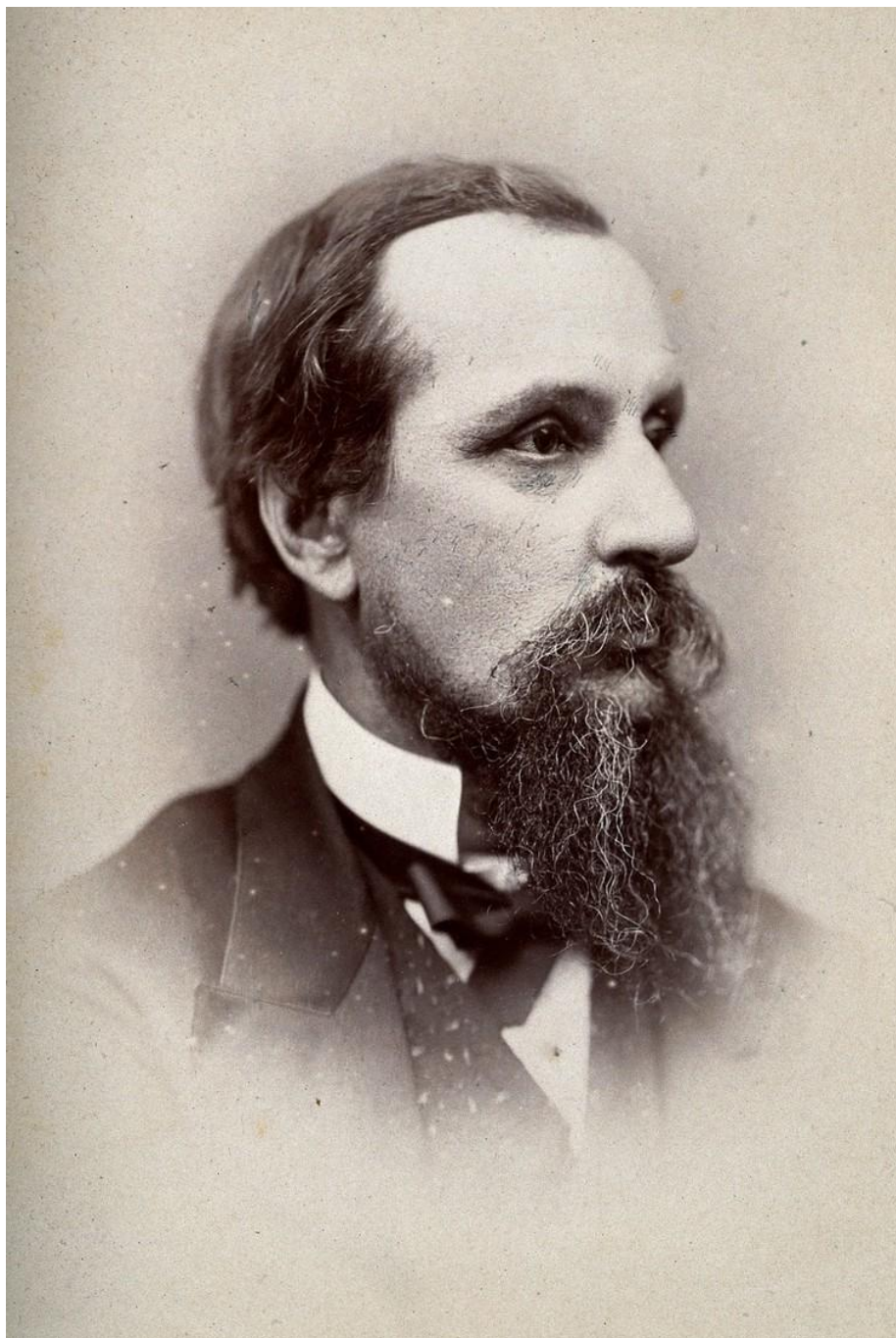
Pluća su zahvaćena u 90-95% bolesnika sa sarkoidozom stoga očekivano predstavlja najveći udio u morbiditetu i mortalitetu ljudi oboljelih od sarkoidoze (4). Iako su pacijenti sa sarkoidozom pluća često asimptomatski mogu se prezentirati i s različitim, najčešće nespecifičnim, simptomima. Iako je poznat način dijagnosticiranja sarkoidoze pluća ponekad ga nije moguće provesti te se oslanjamo na isključivanje drugih bolesti i stoga dijagnoza nije uvijek sigurna (5). Ipak, u posljednjih nekoliko godina napredak u biokemiji, genetici, imunologiji i molekularnoj biologiji dramatično

su poboljšali razumijevanje ove bolesti (6). Prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10), označena je šifrom D86.0 kao Sarkoidoza pluća i D86.2 kao Sarkoidoza pluća sa sarkoidozom limfnih čvorova (7).

U ovom radu obradit će se sva postignuća u dijagnostici i liječenju bolesnika sa sarkoidozom pluća, a u svrhu boljeg razumijevanja, liječenja i praćenja ovog najčešćeg oblika bolesti nepoznate etiologije.

2. Povijesni pregled

Prvi klinički opis sarkoidoze datira iz 1869. godine, a radi se o 58-godišnjem radniku u skladištu ugljena koji je posjetio Jonathana Hutchinsona (**Slika 1**), jednog od najuglednijih specijalista svojeg vremena u Bolnici za bolesti kože Blackfriars (engl. *Blackfriars Hospital for Diseases of the Skin*) u Londonu. Ovaj se pacijent požalio na ljubičaste simetrične kožne plakove na nogama i rukama koji su se postupno razvijali tijekom prethodne dvije godine (6). Hutchinson je opisao lezije, koje nisu bile osjetljive niti bolne, kao lividnu papilarnu psorijazu i smatrao ih je manifestacijom gihta od kojeg je pacijent bolovao (2,6). Druga Hutchinsonova pacijentica bila je 64-godišnja gospođa, prezimena Mortimer, koja se prezentirala s uzdignutim crvenim kožnim lezijama na podlakticama i licu. Promjene na njezinom licu su se povećavale u veličini i opsegu unutar sljedećih šest mjeseci. Budući da su se lezije na koži razlikovale od onih uzrokovanih tuberkulozom, Hutchinson je ovo stanje nazvao „Mortimerova bolest“ (engl. *Mortimer's malady*) (6,8). Sarkoidoza se stoga inicijalno smatrala kožnom bolešću (9).



Slika 1. Portret sir Jonathana Hutchinsona (1828. – 1913.).

Izvor: Slika „Sir Jonathan Hutchinson. Photograph by G. Jerrard, 1881.“ – preuzeto s Wellcome Collectiona (<https://wellcomecollection.org/works/dcdagujx>). Dostupno pod *Creative Commons Attribution 4.0* (CC BY 4.0) međunarodnom licencom (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
Pristupljeno 26. travnja 2019.

U ljeto 1869. godine Hutchinson je posjetio Sveučilište u Christianiji (današnji Oslo) u Norveškoj, gdje mu je dr. W. Bidentkap pokazao zbirku crteža patoloških stanja u sveučilišnom muzeju. Među njima je bio i jedan crtež pacijenta kojeg je liječio dermatolog Carl Wilhelm Boeck. Pacijent, koji je bio zdravi švedski mornar, imao je lezije na koži slične onima kod 58-godišnjeg radnika koji je ranije posjetio Hutchinsona. C. W. Boeck bio je stric Caesara Boecksa, koji je kasnije dao vrijedan doprinos proučavanju sarkoidoze (2).

Godine 1889. Ernest Besnier, francuski dermatolog, je opisao pacijenta s ljuštičastom oteklinom nosa, ušiju i prstiju, za koje je skovao naziv *lupus pernio*, jer su nalikovale smrztinama na mjestima karakterističnima za pojavu promjena kod sistemskog eritematoznog lupusa (10). Spomenuo je i prvog pacijenta Jonathana Hutchinsona, ali zaključio je da pacijenti ne boluju od iste bolesti. Tenneson je 1892. izvijestio o još jednom slučaju pacijenta s *lupus pernio* i opisao histološki izgled kožnih lezija kao „predominaciju epiteloidnih stanica i raznolikih divovskih stanica“ (2,11).

Sedam godina kasnije, 1899. norveški dermatolog, Caesar Boeck predstavio je pacijenta s „multiplim benignim sarkoidom kože“ i naglasio sličnost s Mortimerovom bolešću. Boeck je prvi skovao naziv „sarkoid“ jer su lezije nalikovale sarkomu, ali bile su dobroćudne. Usto, bio je i prvi koji je opisao granulomatoznu histološku prirodu sarkoidoze. Neposredno prije svoje smrti objavio je 24 slučajeva „benignog milijarnog lupoida“ u pacijenata od kojih su neki pokazali zahvaćenost pluća, spojnice oka, kosti, limfnih čvorova, slezene i nosne sluznice. Tada se tek počinje govoriti o multiorganskoj prirodi bolesti (6,12).

Godine 1904., nakon uvođenja X-zraka u uporabu, češki dermatolog Karl Kreibich predstavio je izvrsnu radiografsku reprodukciju i histologiju pacijenata koji su imali *lupus pernio* prstiju. Pokazao je cistične promjene u kostima i nekazeozne granulome (13,14). Od tada je objavljeno nekoliko izvješća o sarkoidozi koja zahvaća i druge kosti (13).

Christian Frederick Heerfordt, sin lokalnog liječnika, rođen je u Terndrupu u Danskoj. On je, i sam postavši oftalmolog, skrenuo pozornost na bolest koju je nazvao uveoparotidna groznica (lat. *febris uveoparotidea subchronica*). Stanje je kombinacija uveitisa i povećanja parotidnih žlijezda. Primijetio je da je stanje kronično

i često komplicirano paralizom kranijalnih živaca, posebno sedmog kranijalnog živca, i pleocitozom cerebrospinalne tekućine (2,15). Kasnije je stanje nazvano Heerfordt-Waldenströmov sindrom, budući da je švedski liječnik Jan Waldenström klasificirao stanje kao posebnu manifestaciju sarkoidoze (16).

Švedski dermatolog, Jörgen Nilsen Schaumann, prvi je predložio zajedničku patološku osnovu za različite kliničke aspekte sarkoidoze i predložio kliničko-patološku sintezu multisistemske sarkoidoze. Nazvao ju je „benigna limfogranulomatoza“ kako bi ju razlikovao od Hodgkinovog limfoma. To je opisao u eseju iz 1914. godine (2,17).

Na zahvaćanje unutarnjih organa kod sarkoidoze upozorili su njemački liječnici Erich Kusnitzky i Alexander Bittorf kada su 1915. godine opisali 27-godišnjeg vojnika s višestrukim kožnim i potkožnim čvorovima te s uvećanim hilarnim limfnim čvorovima i plućnim infiltratima na rendgenskim snimkama prsnog koša (3,18).

Sven Löfgren, još jedan švedski liječnik, svojim je istraživanjima rasvijetlio neka pitanja o sarkoidozi, tada misterioznoj bolesti. Predstavio je bolest kao česti poremećaj s dobrom prognozom. Povezao je nodozni eritem (lat. *erythema nodosum*), koji je ranije opisao Robert Willan, s bilateralnom hilarnom limfadenopatijom kao manifestacije akutne sarkoidoze. U njegovu čast, skup značajki sarkoidoze koji uključuju nodozni eritem, bilateralnu hilarnu limfadenopatiju, vrućicu i poliartritis nazvan je Löfgrenov sindrom. Usto, smatrao je da sarkoidoza nije slična i nije povezana s tuberkulozom i da je potencijalna etiologija sarkoidoze virusne prirode (2,3,19).

Godine 1941. Ansgar Kveim, norveški dermatolog, primijetio je da je intradermalna injekcija sirovog homogenata sarkoidnog limfnog čvora tijekom nekoliko tjedana na istome mjestu proizvela papule koje su sadržavale granulome s epiteloidnim stanicama kod 12 od 13 osoba oboljelih od sarkoidoze, ali ne i u kontrolnoj skupini, koja je uključivala i osobu oboljelu od tuberkuloze. Budući da se reakcija nije dogodila kod zdravih osoba ili kod jednog bolesnika oboljelog od kožne tuberkuloze, zaključio je da je papula specifična lezija uzrokovana nepoznatim agensom i da bi test mogao poslužiti za razlikovanje sarkoidoze od tuberkuloze (2,6,20). Louis Siltzbach, čije se ime često pripisuje onomu Kveima u nazivu testa (Kveim-Siltzbach test), značajno je pridonio pročišćavanju suspenzija čestica i

standardizaciji testa (6,21). Unatoč značajnom napretku u znanju o sarkoidozi, priroda „Kveimovog antigena“ ostaje neodgovorena (6).

Godine 1958., K. Wurm i suradnici predstavili su radiološko određivanje stadija sarkoidoze pluća koji su usvojili klinički istraživači diljem svijeta (2). Iste je godine David Geraint James u Londonu sazvao prvi Međunarodni susret o sarkoidozi (engl. *International Meeting on Sarcoidosis*), na kojem su prisustvovala samo 22 sudionika. Nakon ove prve razmjene znanja održavaju se svake tri godine međunarodni sastanci. Međunarodni odbor za sarkoidozu (engl. *International Comitee on Sarcoidosis*) je osnovan 1963. godine kako bi se razvila šira baza za istraživanja i epidemiološke studije. Istraživanja i publikacije dramatično su eskalirale. Na sedmoj međunarodnoj konferenciji u New Yorku 1975. godine definirane su imunološke aberacije u sarkoidozi te je serumski angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) prvi put prepoznat kao mogući biokemijski marker aktivne sarkoidoze (3,22,23).

U Milanu je 1987. godine na Svjetskom kongresu o Sarkoidozi osnovano Svjetsko udruženje za sarkoidozu i druge granulomatoze (WASOG) koje je zamijenilo stari Međunarodni odbor za sarkoidozu. To je osiguralo infrastrukturu za poticanje suradničkih istraživanja ove bolesti (3).

3. Epidemiologija

Sarkoidoza je relativno česta bolest, a pojavljuje se u oba spola, u svih rasa i na svim geografskim širinama i obično se razvija prije dobi od 50 godina s vrhuncem pojavljivanja od 20. do 39. godine života (24,25). Ipak, objavljena prevalencija i prijavljeni simptomi značajno se razlikuju u osoba prema spolu, rasnoj pripadnosti i geografskom području (26). Razlog tomu mogu biti razlike u izloženosti okolišu, predisponirajući aleli humanog leukocitnog antigena (engl. *human leukocyte antigens*, HLA) i drugi genetski faktori te različite metode nadzora bolesti (24). Jedan od značajnih problema u utvrđivanju epidemiološke slike sarkoidoze je pronalaženje načina na koji bi se mogao utvrditi pravi stupanj sarkoidoze u populaciji. Naime, opisi sarkoidoze su zasnovani na podacima iz različitih istraživanja bez standardizacije dijagnostičkih kriterija. Nadalje, klinička prezentacija bolesti je veoma različita, a u

velikom broju slučajeva kliničke slike niti nema pa istraživanja ne otkrivaju asimptomatske slučajeve (9).

3.1. Incidencija, prevalencija i mortalitet

Od sarkoidoze nešto češće obolijevaju žene nego muškaraci (25). Veći broj slučajeva sarkoidoze u žena je konzistentan u svim rasnim i etničkim skupinama (24).

Što se tiče incidencije sarkoidoze s obzirom na rasnu pripadnost, i tu su uočene razlike. Prema istraživanjima, Afroamerikanci su imali tri puta veću godišnju incidenciju prilagođenu dobi ($35,5/100000$) u usporedbi s Amerikancima bijele rase ($10,9/100000$) (27). Sarkoidoza je, također, češće kronična i smrtonosna u Amerikanaca crne rase (28). Upečatljive rasne razlike i brojni izvještaji o obiteljskom grupiranju ukazuju i na genetsku osjetljivost. U istraživanju je otkriveno da je sarkoidoza u obitelji gotovo tri puta češća u slučajevima Amerikanaca crne rase (17%) nego u slučajevima Amerikanaca bijele rase (9%) (29).

Najveća godišnja incidencija zabilježena je u zemljama sjeverne Europe ($5-40/100000$). U Japanu se godišnja incidencija kreće $1-2/100000$, a vrhunac je pojavljivanja u trećem desetljeću života (30). Prema istraživanju provedenom u Minnesoti u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), koje je promatralo incidenciju sarkoidoze od 1946. do 2013. godine, stopa incidencije bila je 10 oboljelih na 100000 stanovnika u godini dana. Više od 90% ispitanika su bili pripadnici bijele rase. Intratorakalna zahvaćenost je uočena u velikoj većini oboljelih (97%), ali manje od polovice oboljelih su imali respiratorne simptome (43%). Prosječna dob pri dijagnozi bila je 48,3 godine u žena i 42,8 godina u muškaraca. Najčešći ekstratorakalni oblici bili su kožni osipi, nakon kojih je slijedila artralgija, oftalmološko zahvaćanje, zahvaćenost jetre, splenomegalija, zahvaćenost bubrega, neurološko zahvaćanje, ekstratorakalna limfadenopatija, zahvaćanje egzokrinih žlijezda, gornjih dišnih putova te srca (31,32).

Prema istraživanju u Švedskoj, više od 16000 osoba imalo je povijest oboljenja od sarkoidoze u 2013. godini. Prevalencija je bila $160/100000$ stanovnika. Koristeći različite definicije oboljenja, prevalencija se kretala od 152 (zahtijevali

specijalistički posjet) do 215 (potreban samo jedan posjet) na 100000 stanovnika (33). U SAD-u je prevalencija 2013. godine iznosila 59/100000 stanovnika (34).

Od 1999. do 2010. godine sarkoidoza je prijavljena kao neposredni uzrok smrti u 10348 osoba u SAD-u sa stopom specifičnog mortaliteta od sarkoidoze od 2,8 na 1 milijun stanovnika u godini dana (35). Specifični mortalitet od sarkoidoze u bolničkim odjelima iznosio je 5% (34). Uspoređivanjem mortaliteta kod različitih bolesti plućnog intersticija u ustanovama tercijarne zdravstvene zaštite, sarkoidoza je imala najbolju prognozu s petogodišnjim preživljenjem od 91,6% u usporedbi s preživljenjem od 85,5% kod idiopatske intersticijske pneumonije, 84,1% kod hipersenzitivnog pneumonitisa, 69,7% kod plućne fibroze kao posljedice bolesti vezivnog tkiva, 69,5% kod nedefiniranih oblika plućne fibroze i 35,4% kod idiopatske plućne fibroze (9).

Socioekonomski status ne utječe na rizik od razvoja sarkoidoze, ali niska primanja i druge financijske prepreke do zdravstvene njege povezane su s težom kliničkom slikom pri prvom pregledu, čak i uz prilagodbu demografskim obilježjima rase ili etničke skupine, spola ili dobi (24).

3.2. Sarkoidoza u Republici Hrvatskoj

Prema podacima o hospitaliziranim pacijentima oboljelima od sarkoidoze u Republici Hrvatskoj od 1997. do 2002. godine, prevalencija je iznosila 4,1/100000 stanovnika. Prevalencija među ženama je bila 4,7, a muškaraca 3,5 na 100000 osoba. Bolest se češće javljala u regijama s kontinentalnom klimom nego u mediteranskoj zoni. Pojavljuje se uglavnom u odraslih osoba, a u istraživanom razdoblju nije bila slučajeva sarkoidoze u dječjoj dobi. Najveći udio pacijenata bio je u dobi između 20 i 39 godina i iznosio je 44,5% (36). Lokalizacija bolesti bila je u najvećem broju slučajeva intratorakalna (93,1%) (37).

4. Etiologija

Unatoč ekstenzivnom istraživačkom trudu i ulaganju, etiologija i patogeneza sarkoidoze su i dalje nepoznanica nakon 150 godina istraživanja (1). Upravo ova činjenica upućuje na moguću kompleksnost problema i s perspektive izloženosti i s genetske perspektive (9). U dosada objavljenim radovima niti jedan uzrok se nije

pokazao pouzdanim (38). Prema jednoj široko prihvaćenoj hipotezi, postoji više uzroka sarkoidoze te različiti oblici bolesti mogu biti povezani s različitim uzročnicima ili uzrocima (1,39).

Od pojave Kveim-Siltzbachovog testa u kojem tkivo oboljelog od sarkoidoze u druge osobe, također oboljele od sarkoidoze, uzrokuje pojavu granulomatozne reakcije, proizlaze dvije hipoteze. Te hipoteze postaju važne u potrazi za potencijalnim patogenom u sarkoidozi. S jedne strane, prenosivi činitelj ili antigen može biti prisutan u tkivu limfnog čvora ili tkivu slezene u pacijenta koji boluje od sarkoidoze i sposoban je izazvati granulomatoznu upalu kada se prenese na drugu oboljelu osobu. Nadalje, budući da nisu svi pacijenti odgovorili pozitivno na Kveim-Siltzbachov test, pretpostavlja se da sposobnost agensa da potiče granulomatoznu upalu ovisi o individualnim karakteristikama bolesnika i urođenoj osjetljivosti za razvoj bolesti. Osnovni kriteriji za potencijalni patogen trebaju uključiti karakteristike koje omogućuju prijenos i varijaciju u fenotipu oboljelog. Kao u Kveimovom testu, patogeni antigen bi trebao proizvesti karakteristične oblike bolesti samo u onih osoba koje imaju rizik za razvoj bolesti, najvjerojatnije genetsku predispoziciju (40).

Budući da je imunopatogeneza sarkoidoze kao produkt mnogih istraživanja razjašnjena prije nego etiološki agens koji ju uzrokuje, svi potencijalni agensi moraju imati podudarnost sa shvaćenim imunološkim značajkama bolesti (41).

4.1. Mogući etiološki čimbenici

Istraženi su višestruki etiološki agensi, uključujući ekološke čimbenike, profesionalnu izloženost, mikroorganizme i genetske čimbenike od kojih su neki pokazali veću povezanost s pojavom sarkoidoze, ali niti jedan nije definitivno potvrđen kao uzrok (42,43). Sva istraživanja polaze od pretpostavke da je prisutnost granulomatozne upale rezultat pretjeranog imunosnog odgovora posredovanog stanicama na jedan ili više neidentificiranih antigena (4). Osnovu za povezanost mogućeg uzročnika i pojave bolesti predstavljaju promatranja iz epidemioloških istraživanja.

4.1.1. Profesionalna i okolišna izloženost

Višestruki su okolišni i profesionalni čimbenici promatrani u smislu povećanja rizika od sarkoidoze, uključujući organsku prašinu, otapala, plijesan, pesticide, peći na drva i druge (42). Određene profesionalne izloženosti su povezane s razvojem granuloma sličnih nekazeoznim granulomima u sarkoidozi (4). Berilij je zemnoalkalijski metal koji i dalje ima širok raspon industrijskih primjena. Izlaganje beriliju može dovesti do kronične berilioze za koju su karakteristične granulomatozne formacije rasprostranjene u plućima, limfnim čvorovima i koži (44). Postoji nekoliko prikaza slučajeva plućne granulomatozne upale povezane s izlaganjem cirkoniju u nuklearnoj i zavarivačkoj industriji (45,46). Profesionalna izloženost aluminijskoj prašini može uzrokovati plućnu granulomatozu sličnu sarkoidozi (47). Serija slučajeva ljudi oboljelih od sarkoidoze nakon napada na zgrade Svjetskog trgovačkog centra (engl. *World Trade Center*, WTC) u New Yorku, koji su bili uključeni u akcije spašavanja i gašenja požara te ljudi u neposrednoj blizini, pokazala je da bi izloženost prašini u neposrednoj blizini mogla imati ulogu u razvoju bolesti (48,49). Nije poznato koliko je trajanje izloženosti potrebno za razvoj sarkoidoze (50).

4.1.2. *Mycobacterium tuberculosis* i druge mikobakterije

Brojni su mikroorganizmi, osobito mikobakterije i kutibakterije (otprije poznate kao propionibakterije), bili uključeni kao mogući etiološki agensi sarkoidoze. Usto, očigledni prijenos sarkoidoze nakon transplantacije pluća, srca i koštane srži također je služio kao potvrda za infektivni etiološki agens (4). *Mycobacterium* je najduže hipotetizirana i istraživana potencijalna etiologija sarkoidoze zbog histološke sličnosti između tuberkuloze i sarkoidoze. Kulture i acidorezistentna bojanja sarkoidnih uzoraka uglavnom ne pokazuju prisutnost mikobakterijskih organizama. Neka istraživanja koja su koristila imunohistokemijsku analizu pokazala su moguće ostatke mikobakterija s nedostatkom stanične stijenke. Primjena tehnika kao što su lančana reakcija polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) i enzimski vezani imunospot test (engl. *enzyme-linked immunospot assay*, ELISpot) pokazala je sve veće dokaze koji podupiru ulogu *Mycobacterium* u sarkoidozi. Metaanalize takvih studija ukazuju da u 26% uzoraka tkiva u sarkoidozi postoje dokazi o mikobakterijskoj deoksiribonukleinskoj (engl. *deoxyribonucleic acid*, DNA) ili

ribonukleinskoj kiselini (engl. *ribonucleic acid*, RNA). Novija istraživanja su identificirala DNA *Mycobacterium tuberculosis* za protein mKatG (katalaza-peroksidaza *M. tuberculosis*) u 38% uzoraka dobivenih biopsijom i dokazala cirkulirajuće IgG (imunoglobuline grupe G) na mKatG kod gotovo polovice ispitanih osoba oboljelih od sarkoidoze. U povezanom istraživanju, nađen je povišen broj aktiviranih T-limfocita na mKatG u perifernoj krvi i bronhoalveolarnom lavatu (BAL) u pacijenata sa sarkoidozom u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. U sarkoidozi ti se T-limfociti ponajprije nakupljaju u tkivu pluća, ukazujući na odgovor konzistentan s patogeneom antigena *M. tuberculosis*. Može se pretpostaviti da su u podskupini oboljelih mikobakterijski organizmi važan čimbenik koji doprinosi patogenezi bolesti (4,42).

4.1.3. *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*

Cutibacterium acnes (otprije poznata kao *Propionibacterium acnes*), komenzalna bakterija pretežno kožne flore, još je jedan mikroorganizam uključen u razvoj sarkoidoze. *C. acnes* je uzgojen u čak 78% uzoraka oboljelih od sarkoidoze (42). Istraživanje iz Japana navodi detekciju *C. acnes* u limfnim čvorovima 12 od 15 pacijenata sa sarkoidozom koristeći metodu PCR. U preostala 3 pacijenta pronađena je druga vrsta kutibakterije, *Cutibacterium granulosum*. Iako je bakterija otkrivena i u kontrolnoj skupini ispitanika, kutibakterije mogu djelovati na poticanje imunskog sustava koje prethodi razvoju sarkoidoze (4,51,52).

4.1.4. Virusi

Virusna infekcija predložena je kao mogući inicijacijski čimbenik u sarkoidozi s nekoliko različitih virusa koji su razmatrani na temelju seroloških dokaza, ponajprije porodica herpesvirusa. Važna ograničenost ove hipoteze leži u činjenici da virusi ne izazivaju granulome karakteristične za sarkoidozu (42). U nekoliko su istraživanja otkrivene sekvence DNA humanog herpes virusa 8 (HHV-8) u biopsatu pluća bolesnika sa sarkoidozom, ali istraživanja koja su slijedila nisu potvrdila ove nalaze. Uočeni su i visoki titri protutijela na neke limfotropne viruse, humani herpes virus 6 (HHV-6), HHV-8, virus humane imunodeficiencije (engl. *human immunodeficiency*

virus, HIV), humani T-limfotropni virus tipa 1 (HTLV-1), citomegalovirus (CMV), u oboljelih od sarkoidoze, ali čini se da su samo odraz generalizirane aktivacije B-limfocita prije nego dokaz etiologije (4,42).

4.1.5. Vimentin i serumski amiloid A

Otprilike 70% bolesnika sa sarkoidozom razvije granulomatoznu upalu između četiri i šest tjedana nakon intradermalne injekcije Kveim-Siltzbachovog reagensa. Vimentin je tip 3 intermedijarni filamentni protein koji je dio citoskeleta ljudskih mezenhimalnih stanica, bakterija i komponenta Kveim-Siltzbachovog reagensa. U istraživanjima je proizveo isti citokinski odgovor mononuklearnih leukocita kao i sam Kveim-Siltzbachov reagens (4).

Serumski amiloid A (SAA) je protein akutne faze koji sudjeluje u upalnom odgovoru u sarkoidozi. Povišene vrijednosti SAA pronađene su u perifernoj krvi bolesnika sa sarkoidozom. Bojanjem SAA u sarkoidnim i nesarkoidnim granulomima, pokazala se specifičnost od 84% za sarkoidne granulome (4). Istraživači su postavili novu hipotezu koja predlaže da sarkoidozu potiče hiperimuni odgovor pomoćničkih T-limfocita tipa 1 (engl. *T-helper lymphocyte type 1*, Th1) na patogene mikrobne i tkivne antigene povezane s aberantnom agregacijom SAA unutar granuloma, što potiče progresivnu kroničnu granulomatoznu upalu u odsutnosti infekcije (53).

4.1.6. Genetska predispozicija

Povremeno pojavljivanje sarkoidoze u više od jednog člana iste obitelji navodi na mogućnost genetskog doprinosa. Istraživanje na velikom broju pacijenata i članova njihove obitelji potvrdilo je da članovi obitelji oboljeloga u prvom koljenu imaju veću vjerojatnost razvoja sarkoidoze od članova u drugom koljenu. Usto, rizik je bio veći za rodbinu pacijenta bijele rase nego za pacijenta crne rase (54).

Genetska osjetljivost za razvoj sarkoidoze najbliže je povezana s antigenima glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC), odnosno HLA antigenima. Ipak, uzorci alela variraju ovisno o etničkoj i rasnoj pripadnosti proučavane populacije oboljelih. Alel HLA-DR, *DRB1*1101*, značajno je povezan s razvojem sarkoidoze i u pripadnika crne i u pripadnika bijele rase (4).

Alel HLA-DRB1*0301 je povezan s remitentnim oblikom bolesti u osoba koje boluju od akutne sarkoidoze. Istraživanja navode da bi genetska pozadina pojedinca mogla imati ulogu u kliničkoj heterogenosti sarkoidoze (4).

Druge su genetske analize identificirale neke dodatne gene koji su povezani s povećanom osjetljivosti za razvoj sarkoidoze. To su geni *butirofilinu sličan gen 2* (engl. *butyrophilin-like 2 gene, BTNL2*) i *aneksin A11* (engl. *annexin A11, ANXA11*) (4).

Proučavanjem profila ekspresije gena u plućima bolesnika s nodularnim samoograničavajućim oblikom sarkoidoze pluća i bolesnika s progresivnom fibrozirajućom sarkoidozom pluća zabilježena je veća aktivacija gena (engl. *up-regulation*) u bolesnika s progresivnim fibrozirajućim oblikom. Profil ekspresije gena mogao bi biti alat za razlikovanje pacijenta s kompliciranom sarkoidozom od pacijenata s nekompliciranom sarkoidozom (4).

5. Patologija i patogeneza

U velikoj većini pacijenata sa sarkoidozom zahvaćeni organ su pluća. Promjene se najčešće prezentiraju u gornjim režnjevima pluća, bronhovaskularnim snopovima, limfnih putova pleure i interlobularnim pregrada više nego drugih dijelova pluća, iako se može pojaviti u bilo kojem dijelu pluća. Usto, plućna afekcija je povezana i sa zahvaćanjem hilarnih i medijastinalnih limfnih čvorova (4,55).

Patohistološki, bolest je karakterizirana formacijom malih i velikih granulomskih inflamatornih lezija. U histogenezi sarkoidoze razlikujemo pregranulomski, granulomski i fibrotični stadij. U prvom stadiju se ističe nekarakteristično bujanje upalnih stanica između stanica bolešću zahvaćenog organa (9).

Granulomatozna upala oblik je kronične upale u kojoj dolazi do nakupljanja modificiranih makrofaga i limfocita u lezije koje se nazivaju granulomi. Naziv granulom potječe od latinske riječi *granula*, što znači zrnce, jer se granulomi mogu vidjeti i golim okom kao siva ili bijela zrnca na patohistološkom presjeku tkiva zahvaćenih organa. U granulomima su makrofagi stanice s obilnom eozinofilnom citoplazmom i izduljenim jezgrama s fino raspršenim kromatinom. Kako se

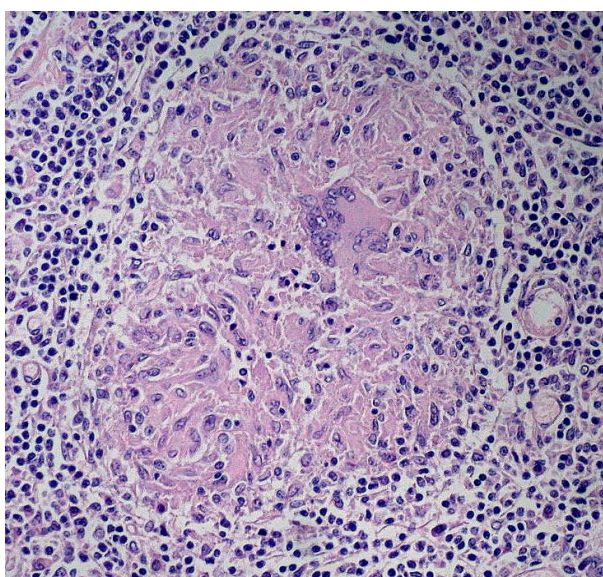
citoplazme susjednih makrofaga gotovo spajaju, cijeli granulom djeluje kao struktura građena od epitelnih stanica. Zbog toga se ti makrofagi i nazivaju epiteloidnim stanicama. Na nekim mjestima se ti epiteloidni makrofagi zapravo i međusobno spajaju te oblikuju divovske sincicijske stanice, odnosno stanice s višestrukim jezgrama unutar zajedničke citoplazme. Takve se stanice nazivaju Langhansove stanice prema njemačkom patologu Theodoru Langhansu. Granulomi se pojavljuju u nekoliko morfoloških oblika. Klasični sarkoidni granulomi su nekazeozni granulomi (**Slika 2**). To su okrugle tvorbe s gusto formiranom centralnom zonom koja se sastoji od makrofaga, epiteloidnih stanica, multinuklearnih divovskih stanica i T-limfocita koji su CD4 pozitivni (stanični diferencijacijski antigen, engl. *cluster of differentiation*, CD). Centralna područja okružena su CD8 i CD4 pozitivnim T-limfocitima, B-limfocitima, monocitima, mastocitima te ponekad fibroblastima i lamelarnim prstenima hijalinog kolagena. Važno je napomenuti da za razliku od granulomskih tvorbi kod tuberkuloze, koji u središtu imaju područje kazeozne nekroze, granulomi u sarkoidozi nemaju kazeozne nekroze nego je čitav granulom nakupina gusto smještenih stanica. Dodatne patohistološke značajke sarkoidnih granuloma koje mogu biti prisutne su intracitoplazmatske inkluzije divovskih stanica. Inkluzije mogu biti različitih oblika, a najčešća su Schaumannova tjelešca (**Slika 3**), asteroidna tjelešca (**Slika 4**) i dvolomne kristalne čestice (građene od kalcijevog oksalata i drugih kalcijevih soli) (**Slika 5**). Iako su Schaumannova tjelešca uobičajena karakteristika u sarkoidozi, ona i druge inkluzije nisu specifične i mogu se nalaziti i u drugim granulomatoznim bolestima (4,56,57).

Odnos između limfocitnog infiltrata i fibroze koji okružuju granulome se razlikuje ovisno o individualnom pacijentu i trajanju njegove bolesti (4,56). U kroničnim oblicima bolesti, kada nestane limfocitni infiltrat, granulome sve više okružuje fibrotično tkivo od periferije prema centru te se granulomi povećavaju tako da tvore hijalinizirane čvorove bogate gustim eozinofilnim kolagenom. U krajnjem stadiju sarkoidoze pluća ponekad izostaju granulomi kao karakteristične tvorbe, a umjesto toga bolest pokazuje uzorak uobičajene intersticijske pneumonije, koji može biti teško razlikovati od idiopatske plućne fibroze (55).

Uključenost hilarnih i medijastinalnih limfnih čvorova jedna je od čestih značajki sarkoidoze. Limfni čvorovi pokazuju nekazeozne epiteloidne granulome

različitih veličina. U ranoj fazi pojavljuju se mali čvorići epiteloidnih stanica u korteksu, nakon čega se u cijelom limfnom čvoru uočavaju dobro razgraničeni granulomi koji se mogu i spajati. U kasnoj fazi rezultiraju fibrozom i hijalinizacijom (57).

Nadalje, histologija može pokazivati i atipične oblike sarkoidoze. Iako su klasično opisivani kao nekazeozni granulomi, mala područja nekroze mogu biti prisutna u sarkoidnim granulomima. Istraživanja pokazuju da je to slučaj u do 20% uzoraka transbronhalne biopsije te čak i više uzoraka uzetih kirurškom biopsijom. Obično se radi o malim područjima fibrinoidne nekroze u ponekim granulomima u uzorku. Ipak, njezina prisutnost uvijek upozorava na mogućnost infekcije, dok se zarazna bolest ne isključi. Upalni infiltrat je u sarkoidnim granulomima obično oskudan i prisutan u perifernim dijelovima. Moguć je ponekad i značajan infiltrat upalnim stanicama koji je najčešće izraz pneumonije zbog opstrukcije bronhalnog stabla rastućim granulomima. Njihova pak prisutnost može također upućivati na neke druge bolesti, dok se one ne isključe u dijagnostičkom postupku (57).



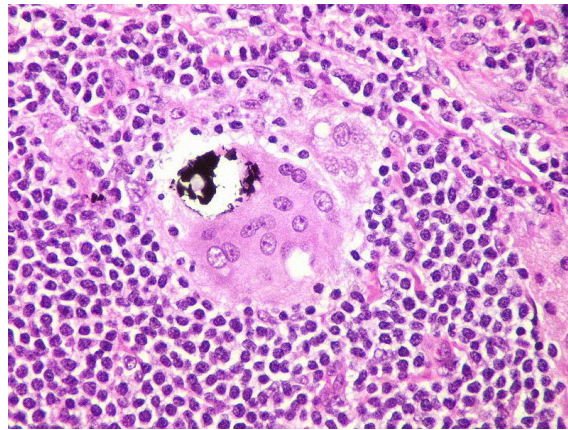
Slika 2. Nekazeozni granulom. Vidljiva Langhansova stanica.

Izvor: Slika „Noncaseating Granuloma“ autora Ed Uthman, MD – preuzeto s Wikimedia Commonsa

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Noncaseating_Granuloma.jpg).

Dostupno pod *Creative Commons Attribution-Share Alike 2.0 Generic* (CC BY-SA 2.0) međunarodnom licencom (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/>).

Pristupljeno 11. ožujka 2019.



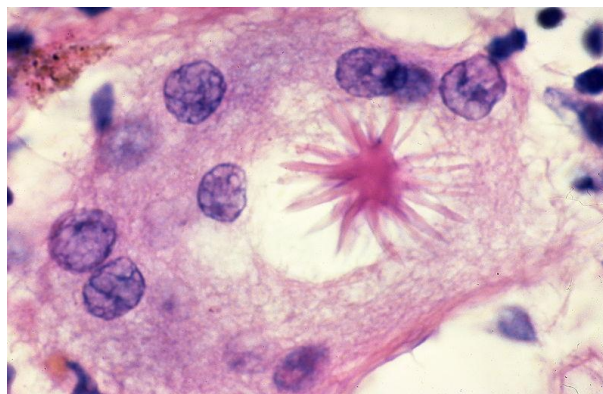
Slika 3. Schaumannovo tjelešće fragmentirane, iregularne, bazofilne strukture unutar citoplazme divovske multinuklearne stanice

Izvor: Slika „Sarcoidosis – Schaumann body (6151514639)“ autora Yale Rosen – preuzeto s Wikimedia Commonsa

([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sarcoidosis_-_Schaumann_body_\(6151514639\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sarcoidosis_-_Schaumann_body_(6151514639).jpg)).

Dostupno pod *Creative Commons Attribution-Share Alike 2.0 Generic* (CC BY-SA 2.0) međunarodnom licencom (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/>).

Pristupljeno 11. ožujka 2019.

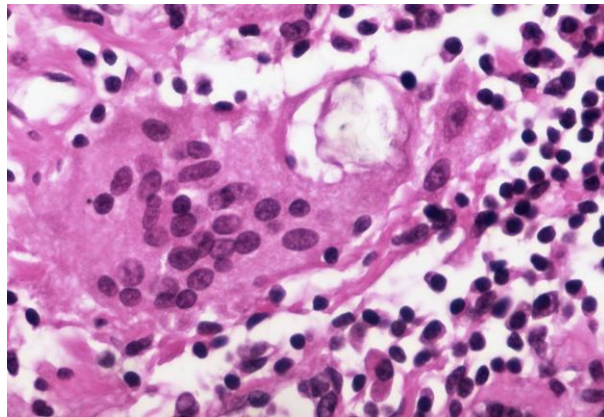


Slika 4. Asteroidno tjelešće u citoplazmi divovske multinuklearne stanice

Izvor: Slika „Sarcoidosis – Asteroid body“ autora Yale Rosen – preuzeto s Wikimedia Commonsa (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sarcoidosis_-_Asteroid_body.jpg).

Dostupno pod *Creative Commons Attribution-Share Alike 2.0 Generic* (CC BY-SA 2.0) međunarodnom licencom (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/>).

Pristupljeno 11. ožujka 2019.



Slika 5. Kristal kalcijeva oksalata unutar citoplazme divovske multinuklearne stanice

Izvor: Slika „Sarcoidosis – Crystalline inclusion with a peripheral rim of calcification (6169475625)“ autora Yale Rosen – preuzeto s Wikimedia Commonsa ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sarcoidosis_-_Crystalline_inclusion_with_a_peripheral_rim_of_calcification_\(6169475625\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sarcoidosis_-_Crystalline_inclusion_with_a_peripheral_rim_of_calcification_(6169475625).jpg)). Dostupno pod *Creative Commons Attribution-Share Alike 2.0 Generic* (CC BY-SA 2.0) međunarodnom licencom (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/>). Pristupljeno 11. ožujka 2019.

5.1. Imunopatogeneza

Imunopatogeneza sarkoidoze nije u potpunosti shvaćena, ali postignut je veliki napredak posljednjih godina. Smatra se da je sarkoidoza rezultat pretjeranog, ali nedovoljnog imunosnog odgovora na nepoznati antigen. Velik dio sadašnjih spoznaja o mreži interakcija na kojima se temelji patogeneza sarkoidoze, a posebno mehanizmi koji objašnjavaju sarkoidnu granulomatoznu reakciju, dobiveni su iz procjene populacija stanica dobivenih iz bronhoalveolarnog lavata (BAL) i imunohistokemijske analize tkiva zahvaćenih bolešću. Pojedini koraci uključeni u stvaranje sarkoidnih granuloma uključuju kompleksno međudjelovanje stanica imunosnog sustava i njihovih medijatora (4,58–60).

Smatra se da je jedan od prvih koraka u nastanku sarkoidoze fagocitoza na mjestu ulaska i prezentacija neidentificiranog antigena. Tu funkciju imaju antigen-prezentirajuće stanice (engl. *antigen-presenting cells*, APC), kao što su makrofagi ili dendritičke stanice. Monociti se u prisutnosti antigena diferenciraju u APC, u najvećem broju u makrofage i dendritičke stanice. Kako se makrofagi nagomilavaju i

međusobno spajaju, razvijaju se u epiteloidne stanice i kasnije u multinuklearne stanice (4,58).

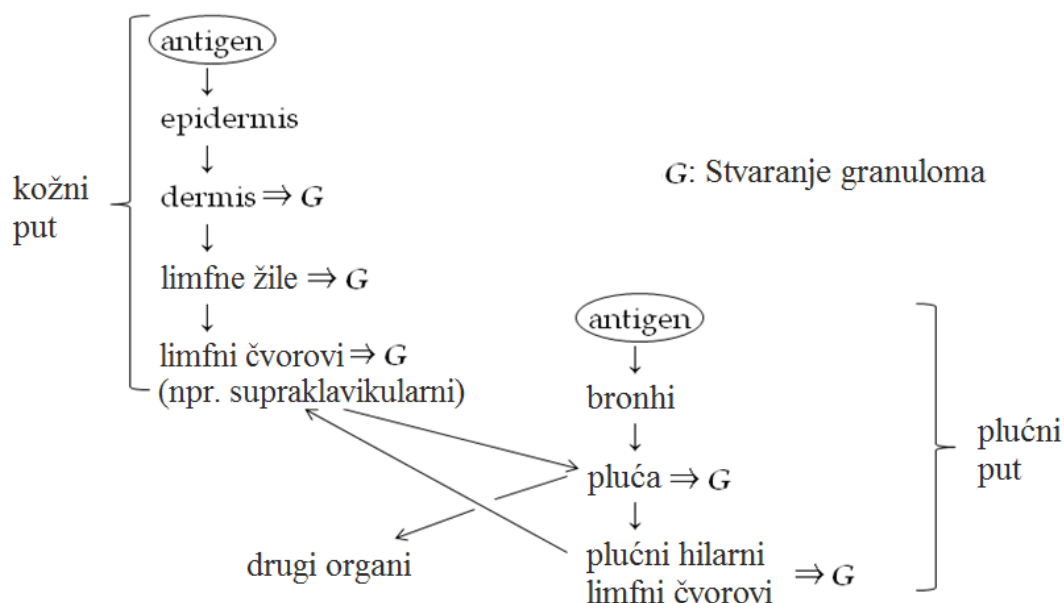
APC obrade antigen i prezentiraju jedan njegov dio sparen s molekulom HLA klase II na svojoj membrani. To omogućuje zrelim naivnim T-limfocitima da reagiraju na prezentirani antigen svojim T-staničnim receptorom (engl. *T-cell receptor*, TCR) i naposljetku svojom aktivacijom. Na taj se način T-limfociti polariziraju i diferenciraju u pomoćničke T-limfocite tipa 1 (Th1). Ti limfociti na sebi imaju CD4 antigen kao i neke druge stanice poput pomoćničkih T-limfocita tipa 2 (Th2), regulatornih T-limfocita (Treg) i pomoćničkih T-limfocita tipa 17 (Th17). CD4 pozitivni T-limfociti amplificiraju odgovor imunskog sustava kroz produkciju i otpuštanje interferona gama (engl. interferon-gamma, IFN- γ), interleukina-2 (IL-2) i drugih citokina. Pojačana ekspresija transkripcijskog faktora T-bet i kemokinskog receptora CXCR3 u T-limfocitima naposljetku doprinosi orijentaciji u Th1 imunski odgovor. Imunohistokemijsko bojanje sarkoidnih granuloma pokazalo je da većinu limfocita unutar granuloma čine CD4+ Th1 limfociti. Periferija granuloma obiluje i CD4+ i CD8+ T-limfocitima (4,5,58).

Priljev tih Th1 limfocita u tkivo pluća služi za daljnje nakupljanje Th1 limfocita i makrofaga koji proizvode još više citokina poput IFN- γ , IL-2 i interleukina-15 (IL-15), što produžava imunski odgovor. Okolina tog Th1 odgovora rezultira daljnjom aktivacijom makrofaga, komunikacijom između stanica u granulomu, produkcijom faktora rasta T-limfocita i inhibicijom fibroze. Makrofagi imaju važnu ulogu u proizvodnji kemoatraktanata koji privlače limfocite u tkiva te u proizvodnji interleukina-1 (IL-1), IL-15, i faktora tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF α) koji reguliraju pojavu adhezijskih molekula na endotelnim stanicama i pojačavaju interakciju endotelnih stanica i T-limfocita. T-limfociti su uglavnom regrutirani redistribucijom iz periferne krvi, ali postoje dokazi i za lokalnu proliferaciju na zahvaćenom mjestu. Tako se jednom započeti imunski odgovor pojačava, ali bez rezolucije se ponavlja i perpetuira. Pregled BAL-a pacijenata oboljelih od sarkoidoze tipično pokazuje povećanje u celularnosti. Broj stanica pokazuje limfocitnu pleocitozu s prevlasti CD4+ T-limfocita u odnosu na perifernu krv i broj limfocita u plućima zdravih ljudi. S druge strane, u perifernoj krvi pacijenata sa sarkoidozom pluća postoji manjak T-limfocita, smanjeni broj CD4+ T-limfocita i smanjeni omjer CD4+/CD8+ T-limfocita. Spontano kliničko izlječenje je povezano s

uspostavljanjem normalne funkcije i broja CD4+ T-limfocita, dok je nastavak anergije T-limfocita karakteristika progresije bolesti (4,61).

Citokini su važni medijatori u granulomatoznom upalnom odgovoru u sarkoidozi. IL-2 i IL-15 su važni u povećavanju populacije aktiviranih limfocita u plućima. IL-2 je uključen i u diferencijaciju B-limfocita koji proizvode imunoglobuline i dovode do hipergamaglobulinemije. Interleukin-6 (IL-6) i interleukin-8 (IL-8) su identificirani u BAL-u pacijenata s aktivnom sarkoidozom pluća. Oba su signal za proliferaciju T-limfocita i B-limfocita. IL-8 je snažni neutrofilni kemotaktični faktor kojeg otpuštaju makrofagi. Postoji pozitivna veza između nalaza IL-6 i IL-8 te neutrofilije u BAL-u. Otprije je poznata veza između neutrofilije u BAL-u i lošije prognoze u sarkoidozi. U nekih pacijenata Th1 imunosni odgovor zamjenjuje Th2 odgovor s otpuštanjem citokina karakterističnih za taj tip imunosnog odgovora poput interleukina-4 (IL-4). IL-4, koji stimulira proizvodnju proteina izvanstaničnog matriksa, djeluje kao kemoatraktant za fibroblaste te time doprinosi nastanku fibroze pluća (4).

Pretpostavka da antigen ulazi kroz kožu u sarkoidozi kože u skladu je s opažanjima da je zahvaćanje kože obično početak u nastajanju sistemske sarkidoze. Međutim, kožna se manifestacija kod sarkidoze javlja u samo 20-35% bolesnika. Moguće je dakle i da u ostalih 65-80% bolesnika antigen ne ulazi kroz kožu već kroz dišne puteve. Također moguće je i da su početne lezije kože zanemarene u značajnom broju oboljelih od sarkidoze. Pretpostavljeni putevi antigena prikazani su na **Slici 6**. Granulomi mogu biti formirani na različitim mjestima diljem tih puteva. Ipak, obostrani plućni hilarni limfni čvorovi se pokazuju kao najvažnije mjesto prepoznavanja antigena (62).



Slika 6. Pretpostavljeni antigenski put u sarkoidozi. Prilagođeno prema: Motamedi (2011), str. 30. (62)

6. Klinička slika

Jedan od parametara za dijagnozu sarkoidoze, uz radiološku i patohistološku dijagnostiku, jest klinička slika, pogotovo u pojedinim vrlo tipičnim oblicima bolesti. Klinička slika u osoba oboljelih od sarkoidoze je raznolika i odražava multisistemsku prirodu bolesti. Ne postoji jedna određena specifična prezentacija sarkoidoze (1,25,63).

Budući da u 96% slučajeva bolest zahvaća intratorakalne organe, sarkoidozu dijelimo na intratorakalnu i ekstratorakalnu. U otprilike jedne polovice oboljelih bolest se otkrije slučajno, po radiološkim abnormalnostima na rendgenogramu prsnog koša učinjenom zbog drugih razloga, prije razvoja simptoma i znakova bolesti. Dakle, jedan veliki dio oboljelih od sarkoidoze nema nikakve simptome. Ipak, u nekim slučajevima asimptomatske slike sarkoidoze pluća, oboljeli može imati simptome bolesti drugih organa ukoliko su oni zahvaćeni sarkoidozom. Oni vode bržem dijagnosticiranju sarkoidoze. S druge strane, neki oboljeli se mogu prezentirati s teškom insuficijencijom različitih organa (1,25).

Bez obzira na lokalizaciju, bolest se može pojaviti u akutnom ili primarno kroničnom obliku. Sarkoidoza s akutnim početkom najčešće se javlja u mladih ljudi i prezentira se malaksalošću, nedostatkom apetita i vrućicom. Löfgrenov sindrom jest akutni oblik sarkoidoze obilježen vrućicom, nodoznim eritemom, povećanim hilarnim limfnim čvorovima i artralgijama, često popraćen konjunktivitisom i rinitisom. Heerfordt-Waldenströmov sindrom također je oblik akutne sarkoidoze obilježen vrućicom, povećanjem parotidnih žlijezda, prednjim uveitisom te često paralizom ličnog živca. Primarno kronični oblik ima izražene opće simptome (posebice umor), plućne simptome i kronične kožne promjene već u početku (25).

Kod procjene pacijenta oboljelog od sarkoidoze važni su anamneza i fizikalni pregled orijentirani na cjelokupnog pacijenta i sve organske sustave. Naime, kako je sarkoidoza kompleksna bolest za dijagnosticiranje neke nas značajke mogu usmjeriti u daljnje dokazivanje bolesti ili preusmjeriti prema drugoj bolesti (63).

Respiratorni simptomi sarkoidoze pluća uključuju kašalj, bolove i stezanje u prsima, a rjeđe je prisutna i zaduha već pri prvom pregledu. Ovi simptomi su često prisutni zajedno. U oko 50% pacijenata prisutan je kronični kašalj, trećina pacijenata ima teški kašalj, a polovica pacijenata produktivni kašalj. Još uvijek nije istražen jasan razlog kašlja. Bol u prsima česta je u sarkoidozi pluća i može biti najozbiljniji simptom pri prezentaciji bolesti. Bol može biti supsternalna, pleuritička, bol između lopatica ili kombinacija navedenih. Bol je najvjerojatnije dio općih bolova u mišićima, jer rijetko postoji anatomski razlog boli, kao što je medijastinalna limfadenopatija. Iako nije često prisutna u početku, zaduha je čest simptom bolesti. Jedan od razloga je slabost respiratornih mišića te plućna hipertenzija u razvijenom obliku bolesti. Pet posto bolesnika imalo je tešku zaduhu (hodna pruga manja od 50 metara) već pri prvom pregledu (63).

Ovi su respiratorni simptomi često popraćeni općim simptomima poput umora, slabosti, vrućice i gubitka težine. Iako su učestali, ovi simptomi su nespecifični. Pacijenti stariji od 70 godina češće se prezentiraju s ovim sistemskim simptomima. Sustavni upalni odgovor može doprinijeti mišićnoj slabosti i intoleranciji napora. Pacijenti također trebaju biti ispitani o drugim simptomima, kao što su nove kožne promjene (osobito u okolini ožiljaka ili tetovaža), promjene vida, suhoća očiju i usta, otekline lica, palpitacije, sinkope, bolovi ili otekline zglobova i mišićna slabost. U

nekim geografskim područjima znak sarkoidoze mogu biti i bubrežni kamenci, zbog hiperkalciurije koja se nalazi u sklopu bolesti (1,63).

U fizikalnom pregledu treba se usredotočiti najprije na bolesnikove tegobe, ali i na druge moguće značajke sarkoidoze. Pregled kože može pokazati i neke asimptomatske promjene. Nodozni eritem može biti prolazan, pa pri samom pregledu može ostati neprimijećen. Inspekcijom se mogu utvrditi i „batićasti“ prsti, koji su češće povezani s uznapredovalom plućnom hipertenzijom i fibrozom zbog sarkoidoze pluća. Ponekad su palpabilni uvećani periferni limfni čvorovi, osobito u području vrata i aksila, epitrohlearno te ingvinalno. Limfni čvorovi su relativno mekani i slobodno pomični. Mogu biti poprilično uvećani i u nekim slučajevima asimetrični. Palpacijom trbuha može se ponekad utvrditi uvećanje jetre i slezene. Iako su pluća najčešće zahvaćen organ, pregled ne mora imati osobitosti. Auskultacijski najčešće utvrđujemo normalan šum disanja te se krepitacije rijetko čuju, čak i kod dokazane plućne fibroze. Kada su prisutne obično navode na komplikaciju sarkoidoze pluća kao što su bronhiektazije. Bronhalni zvižduci i produljena faza ekspirija mogu biti prisutni kada postoji endobronhalno zahvaćanje ili trakcija zbog ožiljkavanja u fazi fibroze. U slučaju zahvaćanja pleure može biti prisutan pleuralni izljev te pneumo/hilo/hematotoraks (1,25,63).

Simptomatska je sarkoidoza u djece rijetka. Djeca u dobi između 8 i 15 godina razvijaju multisistemsku bolest sličnu onoj opisanoj u odraslih. Mlađa djeca se često prezentiraju s osipom kože, artritisom i uveitisom bez vidljivog zahvaćanja pluća. Najčešće su manifestacije bolesti nodozni eritem i iridociklitis, te promjene na rendgenogramu prsnog koša u 90% oboljele djece (1).

7. Dijagnostika

Definitivni dijagnostički test za sarkoidozu ne postoji. Za postavljanje dijagnoze sarkoidoze u pacijenta potrebno je ispuniti tri uvjeta. To su patohistološka detekcija nekazeoznih granuloma, kompatibilne kliničke i radiološke manifestacije te isključivanje drugih bolesti koje se mogu slično prezentirati. Ispunjenje ovih uvjeta se postiže sveobuhvatnom evaluacijom pacijenata za koje se sumnja da boluju od sarkoidoze, koju slijede dijagnostički postupci u većini slučajeva. Dijagnostička

evaluacija je potrebna za procjenu opsega i težine zahvaćanja organa, procjenu stabilnosti bolesti i potrebu za liječenjem (1).

Ukoliko je zahvaćeno više od jednog organskog sustava dovoljna je patohistološka potvrda bolesti na jednom mjestu za postavljanje dijagnoze. Primjerice kombinacija dokazanih nekazeoznih granuloma u jednom organu (pluća) i kliničko-radiološki dokaz u drugom (bilateralna hilarna limfadenopatija) dovoljna je za potvrdu sarkoidoze. Iznimke koje ne zahtijevaju patohistološku potvrdu su bilateralna hilarna limfadenopatija u asimptomatskog pacijenta koji može biti monitoriran bez biopsije te pacijent s klasičnim Löfgrenovim sindromom. Također nodozni eritem ne zahtijeva biopsiju jer patohistološki nalaz nisu granulomi već panikulitis (1).

Početna evaluacija pacijenta obuhvaća anamnezu, uključujući osvrt na okolišnu i profesionalnu izloženost, te fizikalni pregled. Dodatno se mora učiniti laboratorijsko testiranje, tuberkulinski kožni test, rendgensko snimanje prsnog koša u dva smjera, kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*, CT), testovi za određivanje plućne funkcije, elektrokardiografija i oftalmološki pregled (1).

7.1. Laboratorijsko testiranje

Laboratorijsko testiranje obično uključuje procjenu kompletne i diferencijalne krvne slike, jetrene funkcije, ureje, kreatinina, glukoze, elektrolita i serumskog kalcija iz periferne krvi te analizu urina. Sedimentacija eritrocita i c-reaktivni protein (CRP) su nespecifični pokazatelji upale i nisu karakteristični za sarkoidozu. Češće su povišene vrijednosti sedimentacije. Kod oboljelih od sarkoidoze postoje razna odstupanja u laboratorijskim testovima. Moguća je pojava anemije čija geneza može biti multifaktorijalna. Anemija može biti anemija kronične bolesti, ali i povezana s hipersplenizmom te zahvaćanjem koštane srži u nekih pacijenata. Također je moguća pojava leukopenije (5-10% pacijenata), eozinofilije (3%) i trombocitopenije. Hiperkalcijemija je češća nego hiperkalcijemija. Povišena koncentracija alkalne fosfataze (engl. *alkaline phosphatase*, ALP) upozorava na difuznu granulomatoznu upalu jetre. Hipergamaglobulinemija i pozitivan reumatoidni faktor (RF) mogu biti prisutni, ali se obično ne testiraju (1).

Zbog dijagnoze i procjene aktivnosti bolesti promatrani su mnogi serumski markeri poput serumskog ACE, enzima adenzin deaminaze, serumskog amiloida A

i topljivog receptora za IL-2, ali nije jasno dokazana njihova korisnost. Najčešće od svih je korišteno mjerenje serumskog ACE i to za procjenu aktivnosti bolesti. Serumske razine ACE povišene su u 40% bolesnika sa sarkoidozom, ovisno o vremenu proteklom od dijagnoze, akutnoj ili kroničnoj bolesti, opsegu bolesti, radiološkom stadiju i mnogim drugim čimbenicima. Međutim, povišene vrijednosti ACE nisu specifične samo za sarkoidozu. Druga stanja koja mogu dovesti do povišenog ACE su šećerna bolest, kronično bubrežno zatajenje, karcinom pluća, silikoza, azbestoza, hipertiroidizam, tuberkuloza, sistemske mikoze, Gaucherova bolest i lepra. S druge strane razina ACE je povišena i u zahvaćenom tkivu, ali nije značajna za dijagnostiku (1,63).

Zbog sličnosti nekih simptoma obavlja se u određenim situacijama serološko testiranje na infekciju HIV-om (1).

7.2. Testiranje na tuberkulozu

U slučaju da pacijent nema dokumentiranu pozitivnu reakciju na tuberkulinski kožni test isti bi trebao biti proveden da se isključi potencijalna infekcija s *M. tuberculosis*. Negativni odgovor na kožni test je očekivan kod sarkoidoze, a pozitivan test je dokaz mikobakterijske infekcije. Umjesto kožnog testa može se učiniti i test otpuštanja interferona gama (engl. *interferon gamma release assay*, IGRA) koji ima veći značaj kod latentne tuberkulozne infekcije (1).

7.3. Radiološke i nuklearnomedicinske pretrage

Značajnu ulogu u dijagnosticiranju sarkoidoze pluća ima radiološka evaluacija bolesti, počevši od rendgenske snimke prsnog koša, koju često prati snimanje CT-om. Neke nuklearnomedicinske metode, kao što su pozitronska emisijska tomografija fluorodeoksiglukozom (FDG-PET) i scintigrafija obilježenim galijem-67, koriste se u posebnim slučajevima (1).

7.3.1. Rendgenska snimka prsnog koša

Svi pacijenti kod kojih je postavljena sumnja na sarkoidozu trebaju imati napravljenu rendgensku snimku prsnog koša jer se pokazalo da je u 90-95% slučajeva u nekoj fazi bolesti patološka. Najčešći nalaz je obostrana hilarna limfadenopatija, često udružena s uvećanjem desnih paratrahealnih limfnih čvorova, s ili bez infiltrata na plućima. Hilusi mogu biti simetrično uvećani (u oko 50% bolesnika) ili desni hilus može biti prominentniji. Jednostrano zahvaćanje nije često (u manje od 5% slučajeva). Plućne parenhimske promjene imaju veći raspon različitih slika i češće su bilateralne, simetrične i imaju predilekciju za gornje i srednje režnjeve. Uključuju homogena, difuzna retikularna zasjenjenja ili zasjenjenja izgleda „mliječnog stakla“, nodularne promjene i cistično ožiljkavanje (1,64,65).

Godine 1961. britanski liječnik John Scadding predložio je klasifikaciju radioloških promjena kod pacijenta sa sarkoidozom podijelivši ih u 4 stadija (66). Ovaj je sustav s vremenom proširen sa stadijem IV koji se odnosi na fibrozu pluća (65). Zaključno, sustav uključuje radiološke stadije od 0 do IV (**Slika 7**).

Bolesnik u stadiju 0 ima uredan radiološki nalaz pluća i najčešće se kod njega radi o ekstratorakalnoj lokalizaciji bolesti. Procijenjena učestalost pojavljivanja ovog stadija bolesti je u 5-15% svih oboljelih od sarkoidoze (25,67).

Stadij I je definiran prisutnošću bilateralne hilarne limfadenopatije, koju često prati uvećanje desnih paratrahealnih čvorova. U 25-65% hilarna limfadenopatija je prvi znak bolesti. Regresija limfadenopatije unutar jedne do tri godine se događa u 60-90% pacijenata s ovim stadijem bolesti. Oko 10% pacijenata razvija kronično uvećanje koje može trajati deset ili više godina (1,67).

Radiološki stadij II se sastoji od bilateralne hilarne limfadenopatije i plućnih infiltrata (najčešće retikularna zasjenjenja u gornjim dijelovima pluća). Ovaj nalaz je prisutan u 20-40% oboljelih kod prvog pregleda. Spontani oporavak doživi 40-70% tih bolesnika, dok ostali imaju progresivan tijek ili pokazuju samo manje promjene tijekom vremena. Pacijenti sa sarkoidozom u stadiju II obično imaju blage do umjereno teške simptome, najčešće kašalj, zaduhu, vrućicu i blagi umor (1,67).

Stadij III karakteriziraju plućni infiltrati bez uvećanja limfnih čvorova ili čak sa smanjenjem hilarnih čvorova. I tu su najčešća retikulonodularna zasjenjenja

predominantno u gornjim režnjevima pluća koja variraju u veličini od 1 do 5 milimetara. Mogu se pojaviti i alveolarna zasjenjenja koja su često multifokalna, bilateralna i iregularnog oblika veličine od 1 do 10 centimetara. Ponekad se infiltrati prezentiraju kao veća nodularna zasjenjenja do 5 cm. Ovaj stadij pokazuje učestalost od 10 do 15%, a spontani oporavak se dogodi u 10-20% pacijenata (1,63,67).

Pacijenti u stadiju IV imaju sliku uznapredovale fibroze pluća. Mogu se javiti retikularna zasjenjenja uz dokaz gubitka volumena pluća. Konglomeratne mase s vidljivim trakcijskim bronhiektazijama također mogu biti prisutne. Nadalje, u nekih bolesnika mogu nastati kavitacije i proširena kalcifikacija uz stvaranje cisti u plućnom parenhimu. Otprilike 5% pacijenata ima takvu kliničku sliku pri prvom pregledu i u tom stadiju nema spontanog oporavka (1,67).

Zanimljiva značajka navedenih kriterija je činjenica da daju prognostičku informaciju (67). Međutim, postoje i poteškoće s ovim sustavom klasifikacije sarkoidoze pluća po stadijima. Uz samu razliku u učestalosti oporavka u ovisnosti o geografskom položaju, jedan od glavnih problema bila je varijabilnost između radioloških očitavanja različitih radioloških stručnjaka. Iako sustav pokazuje povezanost s fiziološkim pokazateljima bolesti, kao što je smanjenje vitalnog plućnog kapaciteta, varijacije su takve da ima ograničenu primjenjivost u procjeni prognoze pojedinačnog pacijenta, uključujući i odluku o liječenju. Klinička praksa je pokazala da u akutnim pogoršanjima sarkoidoze, radiološki nalaz ne pokazuje promjene ili čak pokazuje poboljšanje. Također, pokazano je da radiološki stadij slabo korelira s razinom zaduhe koju pacijent osjeća (5).

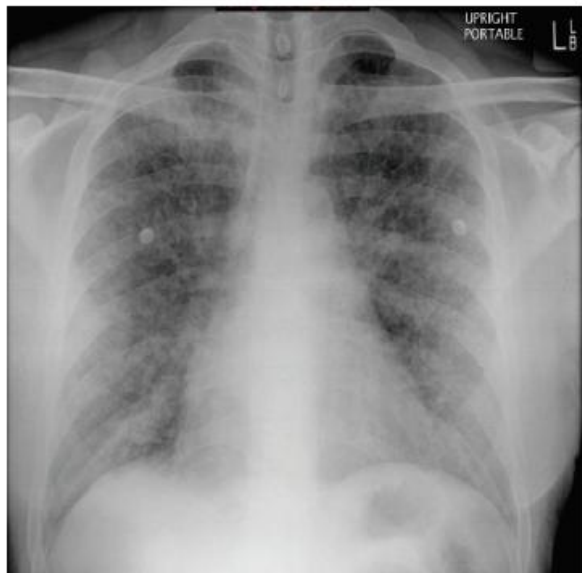
Neke druge radiološke značajke atipične za sarkoidozu također se mogu pojaviti. Zbog zahvaćanja pleure ponekad su vidljiva zadebljanja pleure i pleuralni izljevi. U manje od 1% pacijenata razvija se primarno oblik sarkoidoze pluća s kavitacijama koje mogu biti sekundarni izvor aspergiloma. Uslijed pritiska tvorbi na bronhe može doći do njihovog suženja i naposljetku do atelektaze (63).



(a) Stadij I



(b) Stadij II



(c) Stadij III



(d) Stadij IV

Slika 7. Radiološki stadiji sarkoidoze pluća. Prilagođeno prema: Motamedi (2011), str. 39. (64)

7.3.2. Kompjuterizirana tomografija (CT)

Snimka kompjuterizirane tomografije, a posebno kompjuterizirane tomografije visoke rezolucije (engl. *high-resolution computed tomography*, HRCT), je osjetljivija metoda od konvencionalne rendgenske snimke prsnog koša i pruža precizniju procjenu hilarnih, medijastinalnih i parenhimskih promjena u sarkoidozi pluća. U običnom CT snimanju, koje se primarno koristi za procjenu struktura u medijastinumu, presjeci su duljine od 8-10 mm. HRCT snimke, s tankim presjecima od 1-2 mm, dobiveni u razmacima od 10-20 mm pružaju detaljne morfološke informacije o plućnom parenhimu. Snimanje CT-om ili HRCT-om može otkriti promjene na limfnim čvorovima i parenhimu koje nisu vidljive na rendgenskoj snimci prsnog koša, iako povremeno i njihov nalaz može biti normalan čak i kod histološkog dokaza bolesti. Uobičajene indikacije za CT snimanje su atipični klinički ili radiografski nalaz prsnog koša, otkrivanje i evaluiranje komplikacija sarkoidoze pluća (bronhiektazije, aspergilom, plućna fibroza, infekcija ili malignost) te normalni radiografski nalaz s kliničkom sumnjom na sarkoidozu. Najčešće se na CT snimkama vide limfadenopatija, zadebljanje bronhovaskularnih snopova, noduli uz bronhe, krvne žile i pleuru, zadebljanje stijenke bronhiola, promjene tipa „mliječnog stakla“, čvorići unutar parenhima, kavitacije, ciste te fibroza uz poremećaj arhitektonike pluća s trakcijskim bronhiektazijama (1,65).

7.3.3. Pozitronska emisijska tomografija (PET)

Uloga PET-a u evaluaciji sarkoidoze pluća nije dovoljno razjašnjena. Pokazalo se da FDG-PET često pokazuje pojačanu aktivnost u područjima s aktivnom granulomatoznom upalom u oboljelih od sarkoidoze, isto kao i kod malignih tumorskih tvorbi. PET snimanje se ne izvodi rutinski, ali može biti korisno u identificiranju okultnih lezija i onih lezija koje su pristupačnije za potencijalnu biopsiju. Uloga PET-a je veća u bolesnika oboljelih od sarkoidoze srca. Istraživanja su pokazala da bi PET snimanje s novim radiofarmakom 18-fluormetil tirozinom (FMT) moglo razlikovati upalu kod sarkoidoze i malignu bolest, budući da FMT-PET pokazuje aktivnost kod tumora, ali ne kod granulomatozne upale (1,5).

7.3.4. Scintigrafija galijem-67

Galij-67 je radioaktivni pripravak koji dobro lokalizira upalna područja, ali se jako slabo raspodjeljuje u pluća. Zbog toga se scintigrafija ne preporuča u rutinskoj uporabi jer negativni nalaz ne isključuje sarkoidozu pluća. Koristi se kao potvrda bolesti u situaciji kada nije moguće učiniti biopsiju zahvaćenog mjesta. Karakteristični nalaz na scintigrafiji su „panda“ i „lambda“ znakovi. „Panda“ znak je naziv za nalaz pojačanog odjeka obostrano u suznim i parotidnim žlijezdama uz normalan pojačani odjek nazofaringealne sluznice. „Lambda“ znak se odnosi na pojačan odjek iz desnih paratrahealnih i bilateralnih hilarnih limfnih čvorova koji nalikuje obliku grčkog slova „lambda“. Kombinacija ovih znakova ide u prilog dijagnozi sarkoidoze (1).

7.4. Testovi plućne funkcije

Ispitivanje plućne funkcije se koristi i preporučuje u praćenju i liječenju bolesnika s bolestima plućnog intersticija (BPI), uključujući i sarkoidozu pluća. Testovi plućne funkcije, koji uključuju spirometriju, mjerenje difuzijskog kapaciteta pluća za ugljikov monoksid (engl. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO) te test šestominutnog hodanja (engl. *six-minute walk test*, 6MWT), provode se u pacijenata oboljelih od sarkoidoze pluća kako bi se procijenio stupanj oštećenja plućne funkcije i pratio razvoj bolesti ponovljenim mjerenjima. Ovi testovi nisu se pokazali pouzdanima za dijagnosticiranje sarkoidoze pluća niti pružaju točnu procjenu proširenosti bolesti u parenhimu pluća. Također, korištenjem samo ovih testova ne može se predvidjeti prirodan tijek zahvaćanja pluća niti odgovor na terapiju. Testovi plućne funkcije mogu pokazati normalan nalaz, opstruktivne i restriktivne smetnje disanja te kombinaciju navedenih. Karakteristično pokazuju restriktivne smetnje disanja, smanjeni vitalni kapacitet (engl. *vital capacity*, VC) i totalni plućni kapacitet (engl. *total lung capacity*, TLC), koje su popraćene smanjenom rastezljivošću pluća i povećanom elastičnom povratnom silom. Međutim, opstrukcija protoku zraka nalazi se u značajnom udjelu bolesnika s patološkim testovima plućne funkcije (13,6 %). Opstruktivne smetnje disanja u sarkoidozi pripisuju se različitim mehanizmima uključujući sužavanje bronhalne stijenke zbog granulomatoznih lezija, fibroznih ožiljaka, kompresije povećanim limfnim čvorovima, reaktivnosti dišnih puteva u sklopu sarkoidoze te distorziji dišnih puteva zbog

parenhimske lezije. DLCO ima veću osjetljivost od drugih testova plućne funkcije i često je snižen. U usporedbi s idiopatskom plućnom fibrozom uznapredovala sarkoidoza pokazuje manji poremećaj DLCO s istim plućnim volumenima, što pokazuje razlike između ova dva poremećaja. Najveća udaljenost u testu hodanja (6MWT) je smanjena u većine oboljelih od sarkoidoze pluća i korelira sa smanjenjem forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i pulsним oksimetrom izmjerene periferne saturacije hemoglobina kisikom. 6MWT pruža integriranu procjenu pacijenta oboljelog od sarkoidoze jer se mijenja ovisno o zahvaćenosti plućnih i izvanplućnih faktora poput mišićne snage, umora i funkcije rada srca. Otprilike 20% pacijenata sa stadijem I imaju patološke nalaze testova plućne funkcije, dok je taj broj veći, 40-70%, u pacijenata sa stadijima II-IV (1,5,68–70).

Važnost korištenja testova plućne funkcije temelji se na jednostavnosti izvedbe i mogućnosti opetovanog mjerenja odnosno reproducibilnosti. Trenutne su preporuke da se testovi koriste već rano u tijeku bolesti kada bi trebali odgovoriti na pitanje je li bolest stabilizirana, sa ili bez liječenja (70).

7.5. Biopsija tkiva

Za jedan od elemenata u dijagnozi sarkoidoze pluća, patohistološku analizu, potrebno je pribaviti uzorak zahvaćenog tkiva biopsijom. Teži se učiniti biopsija lezije koja je najdostupnija u tom trenutku, što može uključivati kožne lezije, potkožne čvorove, palpabilne limfne čvorove, uvećane parotidne žlijezde, lezije spojnice oka, uvećane suzne žlijezde ili druge lezije oka. U slučaju da kod pacijenta ne postoji zahvaćenost tih mjesta, sljedeći izbor je obično biopsija ili aspiracija tankom iglom radiografski verificiranih uvećanih intratorakalnih limfnih čvorova ili plućnog parenhima (1).

Zlatni standard za izvođenje biopsije kod pacijenata oboljelih od sarkoidoze pluća je fleksibilna bronhoskopija. Tijekom bronhoskopije poželjno je učiniti bronhoalveolarnu lavažu, transbronhalnu biopsiju plućnog parenhima i/ili transbronhalnu aspiraciju iglom. Bronhoalveolarna lavaža se koristi kao dodatna mjera u potvrđivanju dijagnoze sarkoidoze ali i aktivnosti bolesti. Tipičan nalaz ukazuje na snižen broj CD8+ T-limfocita, povećan omjer CD4+/CD8+, povećanu razinu aktiviranih T-limfocita, CD4+ T-limfocita, imunoglobulina i stanica koje izlučuju

IgG. Usto, BAL je koristan i u isključivanju infekcije i maligne bolesti kao alternativnih dijagnoza. Međutim, limfocitoza u BAL-u nije niti osjetljiv niti specifičan pokazatelj sarkoidoze pluća. Trijada omjera CD4+/CD8+ većeg od 3,5, udio limfocita veći od 16% i nekazeozni granulomi dobiveni transbronhalnom biopsijom pokazala je najveću specifičnost. Transbronhalna i transtorakalna biopsija pluća kao minimalno invazivne metode smanjile su potrebu kirurške biopsije kod oboljelih od sarkoidoze pluća. U slučaju nalaza endobronhalnih lezija tijekom bronhoskopije, kao što su eritem sluznice, čvorasti, granularni i kaldrmast izgled sluznice, uzima se četiri do šest bioptičkih uzoraka. Ako je vizualni nalaz uredan uzimaju se uzorci na račvištu bronha. Endobronhalno zahvaćanje bolesti postoji u oko 40% pacijenata sa stadijem I i 70% pacijenata sa stadijima II-IV bolesti. Kod pacijenata sa suspektnom dijagnozom sarkoidoze na temelju slikovnih metoda transbronhalna biopsija pluća ima dobru učinkovitost. Ponekad se uz transbronhalnu biopsiju tijekom bronhoskopije može učiniti i transbronhalna aspiracija iglom (engl. *transbronchial needle aspiration*, TBNA) nodula u parenhimu pluća ili medijastinalnih limfnih čvorova. Kada u bolesnika postoji samo medijastinalna limfadenopatija i klinička sumnja na sarkoidozu, dobra metoda je aspiracija iglom uvećanog čvora vođena ezofagealnim (engl. *esophageal endoscopic ultrasound*, EUS) ili endobronhalnim endoskopskim ultrazvukom (engl. *endobronchial endoscopic ultrasound*, EBUS). Izbor metoda ovisi o lokaciji čvora verificiranoj na CT snimci te dostupnosti pretrage (1).

Kirurška biopsija je metoda dobivanja uzoraka koja se koristi kada manje invazivne metode nisu u mogućnosti pomoći u dobivanju dijagnoze. Najčešće se pacijenti podvrgavaju biopsiji medijastinalnih limfnih čvorova putem medijastinoskopije ili biopsiji pluća putem torakoskopije ili torakotomije. Ponekad se tijekom operacije radi i intraoperativna patohistološka analiza bioptata na smrznutim rezovima. U slučaju da ne pokazuje nekazozne granulome u limfnom čvoru pristupa se biopsiji pluća i obrnuto (1).

Svi uzorci uzeti biopsijom, osim patohistološke analize, trebaju biti analizirani mikrobiološki na mikobakterije i gljive (1).

8. Diferencijalna dijagnoza

Jedan od osnovnih elemenata u dijagnosticiranju sarkoidoze je isključivanje alternativnih mogućnosti, odnosno drugih bolesti sličnih sarkoidozi pluća. Postoji nekoliko prezentacija bolesti koje su posebno izazovne u dijagnostici. Primjerice, sarkoidoza pluća bez izvanplućnih manifestacija te bilateralna hilarna i medijastinalna limfadenopatija. Istodobna prisutnost HIV infekcije, povijest izloženosti nekim čimbenicima okoliša ili profesionalnim uvjetima i izraziti opći simptomi (vrućica, noćno znojenje, gubitak težine, umor) čine dijagnosticiranje sarkoidoze težim. Ponekad je i biopsijom potrebno razlučiti istodobnu prisutnost malignog tumora čak i u prisutnosti nekazeoznih granuloma (1).

Neke od najčešćih granulomatoznih bolesti pluća osim sarkoidoze su mikobakterijska infekcija, infekcije gljivama, hipersenzitivni pneumonitis (HP), pneumokonioze, preosjetljivost inducirana lijekovima, histiocitoze pluća, granulomatoze stranog tijela, vaskulitisi, bronhocentrična granulomatoza, infekcije u osoba s primarnom imunodeficijencijom, karcinomatozni limfangitis i limfoproliferativne bolesti (1).

Tuberkuloza i infekcija atipičnim mikobakterijama su jedna od glavnih diferencijalnih dijagnoza sarkoidoze. Zbog toga se svi uzorci uzeti biopsijom trebaju pregledati acidorezistentnim bojanjem i uzgajanjem na kulturi kad god je to moguće (1).

Gljivične infekcije poput histoplazmoze, blastomikoze i infekcije s *Pneumocystis jirovecii* su također diferencijalna dijagnoza sarkoidoze. Kao i kod tuberkuloze posebnim bojanjem za gljive trebali bi biti analizirani BAL i bioptati, a u područjima endemskima za histoplazmozu analiziraju se urin i serum na antigene (1).

Pacijentu s hipersenzitivnim pneumonitisom, nazvanim i ekstrinzični alergijski alveolitis, može biti pogrešno dijagnosticirana sarkoidoza pluća ako nije evidentirana izloženost okolišnim antigenima. U usporedbi s sarkoidnim granulomima, granulomi u HP-u su manji i povezani s opsežnijom kroničnom upalom intersticija (1).

Određene pneumokonioze, osobito kronična berilioza, mogu nalikovati na sarkoidozu, radiološki i patohistološki. Samo detaljnom anamnezom izloženosti i testom berilijske limfocitne proliferacije mogu se razlučiti ove dvije dijagnoze (1).

Preosjetljivost uzrokovana lijekovima sa stvaranjem granuloma je opisana pri korištenju različitih tvari, uključujući metotreksat, etanercept, infliksimab, adalimumab, amoksisilin, sirolimus i fluoksetin (1).

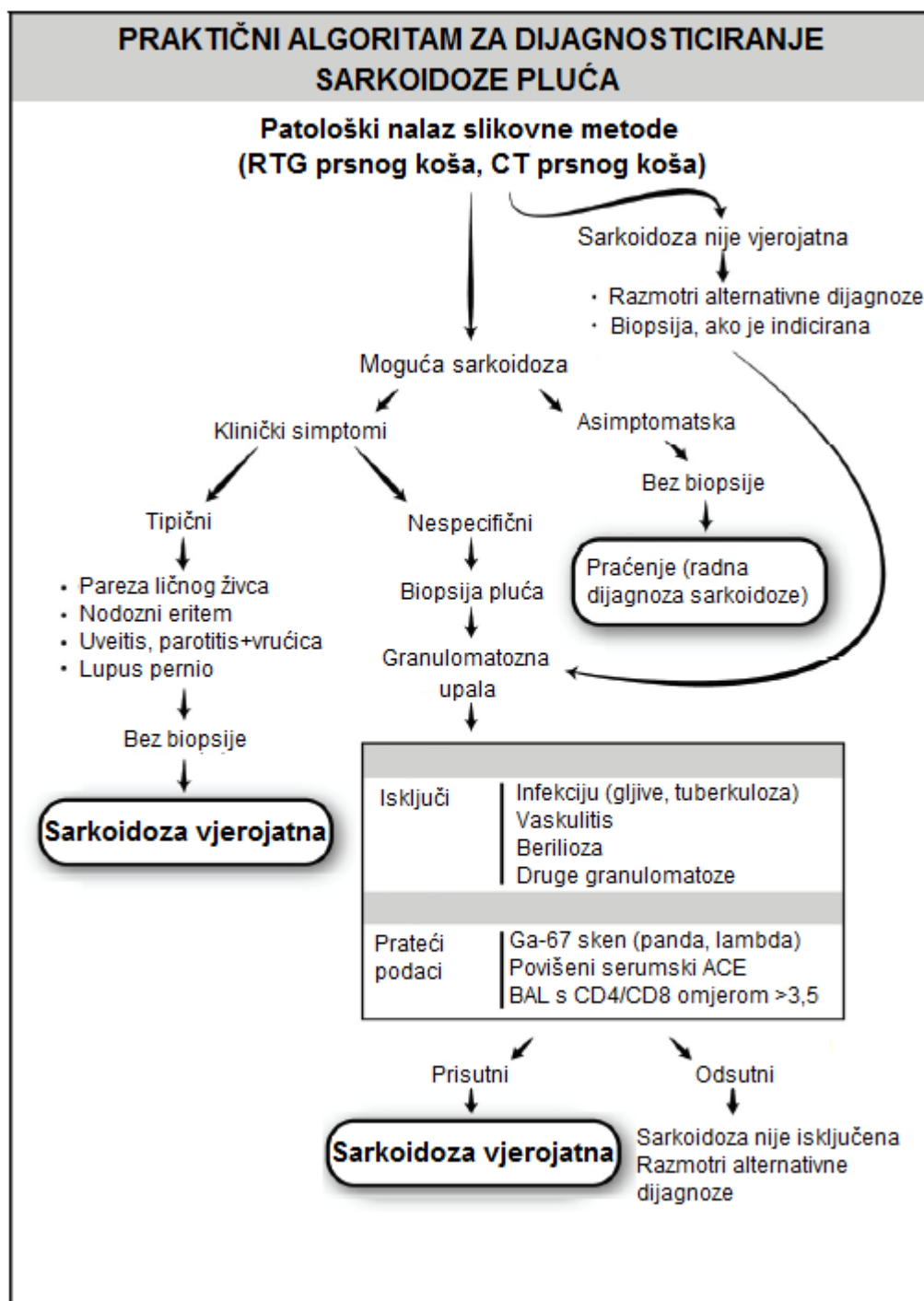
Strano tijelo uneseno aspiracijom ili intravenskom aplikacijom može uzrokovati stvaranje granuloma (1).

Bolesti povezane s vaskularnom upalom poput granulomatoze s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza), eozinofilne granulomatoze s poliangitisom (Churg-Straussov sindrom) i plućne limfomatoidne granulomatoze se razlikuju od sarkoidoze izraženom upalom krvnih žila. Mjerenje razine serumskih antineutrofilnih citoplazmatskih antitijela (engl. *antineutrophilic cytoplasmic antibody*, ANCA) može pomoći u identificiranju ovih bolesti (1).

Granulomatozna upala koja nalikuje na sarkoidozu i povišene razine ACE u serumu pojavljuju se u pacijenata oboljelih od obične varijabilne imunodeficijencije (engl. *common variable immunodeficiency*, CVID) (1).

Budući da sarkoidoza pluća često zahvaća i dišne puteve, obično se može zamijeniti s bronhalnom astmom. Astma je česti uzrok simptoma u bolesnika s kašljem, zviždanjem i stezanjem u prsima, a sarkoidoza se u tom slučaju razmatra jedino ako bolesnik ima i druge izvanplućne manifestacije bolesti. Serumski imunoglobulin E (IgE), ACE, eozinofilija u sputumu i dušikov oksid u izdahnutom zraku pokazali su se kao dobri razlikovni testovi. Informacije iz anamneze također su korisne za razlikovanje ovih dviju bolesti (71).

Imajući sve navedeno u vidu, dijagnosticiranje sarkoidoze pluća pokazuje se veoma kompleksnim i prilično dugotrajnim postupkom s više elemenata koje treba ispuniti (**Slika 8**). Kada se jednom dođe do dijagnoze sarkoidoze u pojedinog pacijenta treba imati na umu da ni tada ta dijagnoza nije posve sigurna i s vremenom je podložna promjenama.



Slika 8. Predloženi algoritam za dijagnosticiranje sarkoidoze pluća. Prilagođeno prema: Motamedi (2011), str. 64. (68)

9. Liječenje

Većina pacijenata koji boluju od sarkoidoze pluća ne zahtijevaju nikakvu terapiju, budući da velik dio njih ima asimptomatski, neprogresivni oblik bolesti ili pak dožive spontanu remisiju. Važan dio praćenja pacijenata uključuje identificiranje onih kojima je liječenje potrebno i onih koji se mogu promatrati bez terapije. Istraživanja su pokazala da oko 50% oboljelih doživi spontano poboljšanje u prvih 6 mjeseci od dijagnosticiranja. Iako je spontana rezolucija česta, u 25% pacijenata razvija se progresivna bolest pluća, a u 10% zatajenje pluća. Za one pacijente s težim oblikom zahvaćanja bolesti, terapija se daje s ciljem smanjenja opterećenja koje proizvodi granulomatozna upala i sprječavanja razvoja ireverzibilnog teškog oštećenja organa u obliku fibroze pluća, istodobno pokušavajući izbjeći pretjeranu toksičnost lijekova. Kako je etiologija sarkoidoze još uvijek nepoznata, a podaci iz kliničkih istraživanja su ograničeni, većina odluka o liječenju proizlazi iz promatranja i mišljenja vodećih stručnjaka. Nisu svi oblici terapije jednako učinkoviti u sarkoidozi što je dovelo do potrebe za razmatranjem rizika i koristi za svakog pojedinog pacijenta. Prvu liniju liječenja čine glukokortikoidi, drugu citostatici, treću antagonisti TNF- α i monoklonalna protutijela, a četvrtu lijekovi čija se učinkovitost u sarkoidozi još istražuje poput rituksimaba (**Tablica 1**) (58,72–75).

Tablica 1. Lijekovi koji se koriste u terapiji sarkoidoze pluća. Prilagođeno prema: Motamedi (2011), str. 126. (76)

Inhalacijski glukokortikoidi
Peroralni glukokortikoidi
Imunosupresivni lijekovi a. Metotreksat b. Azatioprin c. Leflunomid d. Mikofenolat mofetil e. Ciklofosfamid f. Ciklosporin
Imunomodulatorni lijekovi a. TNF antagonist - Etanercept b. Monoklonalna protutijela - Infliksimab - Adalimumab
Klorokin i hidroksiklorokin Rituksimab

9.1. Glukokortikoidi

Peroralni glukokortikoidi su lijekovi najčešće korišteni za ublažavanje simptoma i kontrolu potencijalno onesposobljavajućeg respiratornog oštećenja u pacijenata oboljelih od sarkoidoze pluća, iako nisu dio uzročnog liječenja. Djeluju tako da ublažavaju simptome (kašalj i zaduhu) i radiološke abnormalnosti, barem u početku liječenja. Ipak, poznate nuspojave glukokortikoida i nesigurnost učinka terapije na dugoročni ishod nalažu pomni odabir pacijenata za terapiju. Prije započinjanja terapije identificiraju se komorbiditeti koji mogu doprinositi težini simptoma, a koji ne reagiraju na liječenje glukokortikoidima, poput zatajenja srca,

tromboembolijske bolesti i plućne hipertenzije. Usto, infekcija s *M. tuberculosis* mora biti isključena. Potrebno je i radiološki verificirati stanje bolesti prije terapije te učiniti testove plućne funkcije jer oni utječu na odluku o početku liječenja i u praćenju odgovora na terapiju. Mehanizam djelovanja glukokortikoida u sarkoidozi temelji se na modulaciji odgovora upalnih citokina kroz regulaciju transkripcije njihovih gena i modulaciji negenomskih puteva prijenosa signala u limfocitima i alveolarnim makrofagima (73).

Glukokortikoidna terapija se ne uvodi u asimptomatskih pacijenata s radiološkim stadijem I, II i III te normalnom ili blago poremećenom funkcijom pluća jer imaju visok stupanj spontane remisije. Ipak, pacijenti u stadiju II i III trebaju biti praćeni kroz 3 do 6 mjeseci i ako se ustanovi progresija oštećenja plućne funkcije ili radiološkog nalaza terapija se treba uvesti. U jednom je istraživanju pokazano da su asimptomatski pacijenti u stadiju II ili III koji su primili terapiju odmah, bez perioda praćenja, pokazali malo bolje rezultate na testovima plućne funkcije od onih koji su bili praćeni, ali su imali i druge neželjene posljedice glukokortikoidnog liječenja (73,77).

Uobičajene indikacije za glukokortikoidnu terapiju sarkoidoze pluća su kombinacija nelagodnih i uznemiravajućih respiratornih ili općih simptoma (kašalj, kratkoća daha, bol ili nelagoda u prsima, hemoptiza), pogoršanja funkcije pluća (pad u totalnom plućnom kapacitetu za 10% ili više, pad u forsiranom vitalnom kapacitetu, FVC, za 15% ili više, sniženje u DLCO za 20% ili više, pad u saturaciji hemoglobina kisikom za 4% ili više u mirovanju ili u naporu) i progresije promjena u radiološkim nalazima (povećano zasjenjenje pluća, razvoj kavitacija, fibroze ili znakovi plućne hipertenzije). Rijetko kada se pacijenti prezentiraju s inicijalno teškom bolešću, a u tom slučaju ne treba dokazivati funkcijsko ili radiološko pogoršanje već odmah početi s terapijom. Neki pacijenti sa sarkoidozom pluća mogu imati plućnu bolest koja ne zahtijeva terapiju, ali prateće izvanplućne manifestacije mogu biti indikacija za primjenu glukokortikoida (73).

Optimalna doza glukokortikoida nije poznata i zahtijeva balans između vjerojatnosti odgovora i rizika od štetnih učinaka. Obično se započinje s inicijalnom dnevnom dozom peroralnog prednizona od 0,3 do 0,6 mg/kg tjelesne težine (oko 20-40 mg/dan) ili drugog glukokortikoida u ekvivalentnoj dozi. Za pacijente s lakšom

kliničkom i sporo razvijajućom radiološkom slikom obično je dovoljna niža doza od 0,3 mg/kg, a za pacijente s težom slikom viša doza. Ova inicijalna doza se nastavlja četiri do šest tjedana i potom se pacijent evaluira iznova. Ako su simptomi stabilni, a radiološka i funkcijska analiza su se poboljšali, dnevna doza se postupno smanjuje za 5-10 mg svakih četiri do dvanaest tjedana do doze održavanja od 0,2 do 0,4 mg/kg (otprilike 10-15 mg/dan). No, ako se klinički, radiološki i funkcijski parametri nisu poboljšali nakon inicijalne doze, ista se doza nastavlja dodatnih četiri do šest tjedana. Kada se postigne poboljšanje nastavlja se s dozom održavanja. Doza održavanja od 10 do 15 mg/dan sprječava pogoršanje bolesti i nastanak relapsa te se nastavlja, uz redovito praćenje, najmanje tri do šest mjeseci što dovodi do terapijskog perioda od ukupno jedne godine. Većina pacijenata je u mogućnosti prestat uzimati terapiju nakon šest mjeseci do godine dana. Međutim, neki pacijenti dožive relaps i zahtijevaju još jedan ciklus terapije glukokortikoidima, a neki i dugotrajniju i veću dozu održavanja (73).

Procjena odgovora se temelji na evaluiranju pacijentovih simptoma, fizikalnom pregledu, radiološkim analizama i testovima plućne funkcije (spirometrija, DLCO i oksimetrija svaka 3 mjeseca). Mnogi stručnjaci se slažu da su simptomi najvažniji parametar odgovora na terapiju. Poboljšanje simptoma, smanjenje ili stabilizacija radioloških abnormalnosti i poboljšanje funkcije pluća u testovima (povećanje FVC ili TVC za 10%, povećanje u DLCO za 20%) su povoljan odgovor na glukokortikoidnu terapiju (73).

Na temelju istraživanja uočeno je da glukokortikoidi imaju dobar učinak u poboljšanju i otklanjanju simptoma i radioloških promjena, ali slab učinak na plućnu funkciju te nije poznato usporava li i koliko terapija glukokortikoidima progresiju sarkoidoze pluća. Postoje i brojni neželjeni učinci sistemske primjene glukokortikoida na koje treba misliti i pri liječenju sarkoidoze (73).

Primjena inhalacijskih glukokortikoida je također evaluirana, ali rezultati nisu obećavajući. Pokazali su umjerenu učinkovitost u ublažavanju simptoma kašlja, zviždanja i zaduhe te bi se mogli koristiti kao zamjena za dugoročnu nisku dozu prednizona (73).

9.2. Drugi lijekovi

U pacijenata koji nisu u mogućnosti podnositi neželjene učinke glukokortikoida, u onih čija bolest nije kontrolirana primjenom 10 mg/dan prednizona i u onih u kojih bolest napreduje unatoč visokoj dozi prednizona, terapija drugim imunosupresivnim lijekovima može imati koristi. Progresivno oštećenje respiratorne funkcije je komplikacija sarkoidoze pluća u 10% pacijenata i u njih postoji mogućnost dodatka terapije. Prije primjene alternativne terapije treba istražiti razlog nedovoljnog odgovora na terapiju glukokortikoidima u vidu nesuradnje pacijenta, komorbiditetima i fibrozi pluća u terminalnom stadiju koja ne reagira na imunosupresivnu terapiju. Lijekovi koji pokazuju najveću korist u liječenju sarkoidoze pluća s prihvatljivim profilom nuspojava su metotreksat, azatioprin, leflunomid, mikofenolat mofetil i antagonisti TNF- α . Svi ovi lijekovi nose rizik toksičnosti, posebno mijelosupresije i hepatotoksičnosti, te oportunističkih infekcija (73,78).

Metotreksat je antimetabolit s imunosupresivnim i protuupalnim svojstvima i najčešće korišten lijek druge linije u terapiji sarkoidoze pluća, iako ga ne smiju uzimati pacijenti s oštećenjem jetre. Metotreksat se može uzimati sam ili u kombinaciji s glukokortikoidom kojemu se onda snižava doza. Način primjene je peroralni ili intramuskularni. Počinje se obično s dozom od 5 do 7,5 mg jednom tjedno i doza se povećava za 2,5 mg svakih dva tjedna do doze od 10 do 15 mg/tjedan. Lijek svoju učinkovitost postiže nakon šest mjeseci terapije. Uz metotreksat pacijent uzima peroralno i folnu kiselinu u dozi od 1 mg/dan radi smanjenja mijelosupresivnog djelovanja te se kontrolira funkcija jetre. Pacijenti koji ne podnose metotreksat ili ne reagiraju poboljšanjem bolesti prebacuju se na drugi imunosupresivni lijek ili se on dodaje uz metotreksat (78).

Azatioprin utječe na sintezu RNA i DNA i inhibira proliferaciju limfocita. Najčešće se koristi uz metotreksat i uz postupno povećanje doze do 2 mg/kg i kontrolu mijelosupresije (78).

Leflunomid je antimetabolit sličan metotreksatu s manjom gastrointestinalnom toksičnošću i također se često koristi u kombinaciji s njim (78).

Mikofenolat mofetil je inhibitor limfocitne proliferacije i aktivnosti koji je pokazao učinkovitost u liječenju sarkoidoze pluća (78).

Za pacijente čija bolest ne reagira na primjenu navedenih lijekova ili ih ne podnose, sljedeći korak je primjena antagonista TNF- α . Blokiranjem citokina TNF- α , koji sudjeluje u ubrzavanju upalnog procesa u sarkoidozi, postiže se odgovor u liječenju bolesti. Zbog različitih ozbiljnih neželjenih učinaka, od kojih je najčešći podložnost infekcijama, ovu terapiju primaju pacijenti koji imaju perzistentnu bolest koja se nije poboljšala na primjenu glukokortikoida i barem jednog citostatika. U ovu skupinu spadaju monoklonalna protutijela infliksimab i adalimumab te fuzijski protein etanercept. Prije primjene ovih lijekova pacijenta treba evaluirati zbog latentnih infekcija koje se mogu reaktivirati tijekom terapije (78).

Neki drugi lijekovi koji su zbog mehanizma djelovanja predloženi za liječenje sarkoidoze pluća su ciklofosfamid, golimumab, ustekinumab, rituksimab, hidroksiklorokin, klorokin. Zbog manjka podataka koji podupiru njihovu upotrebu i teških nuspojava nisu često korišteni (78).

9.3. Transplantacija pluća

Za pacijente s uznapredovanom fibrozom pluća zbog sarkoidoze pluća i pratećom plućnom hipertenzijom transplantacija pluća pruža jedinu mogućnost za dugoročno preživljavanje. Učestalost transplantacije zbog sarkoidoze pluća iznosi 3-5% svih transplantacija pluća. Pacijenti koji su razmatrani za transplantaciju obično imaju radiološki stadij IV bolesti i zatajenje srca po klasifikaciji NYHA (engl. *New York Heart Association*) III ili IV. Transplantacija pluća je jedinstvena po tome što se donorski organ može koristiti za jednog primatelja za obostranu transplantaciju ili podijeljen potencijalno za dva pacijenta, svakog s transplantacijom jednog pluća. Obostrana transplantacija je povezana s boljim preživljenjem od transplantacije jednog pluća. Petogodišnje preživljenje od 50% i učestalost odbacivanja ne razlikuju se od transplantacija zbog drugih bolesti pluća (78,79).

10. Prognoza

Prirodni klinički tijek i prognoza sarkoidoze vrlo su varijabilni te bilo koji organski sustav može biti zahvaćen promjenama. Sarkoidoza pluća kao oblik lokalizirane bolesti ima tendenciju da se pogoršava i poboljšava u pacijenta spontano ili kao odgovor na terapiju. Kao što je već spomenuto, spontane remisije javljaju se u

gotovo dvije trećine oboljelih, ali klinički tijek je kroničan ili progresivan u 10-30% oboljelih. Brojna istraživanja potvrdila su korisnost radiološke klasifikacije sarkoidoze pluća po stadijima kao pomoć u prognozi bolesti. Spontane remisije javljaju se u 55-90% bolesnika sa stadijem I bolesti, u 40-70% onih u stadiju II, u 10-20% onih u stadiju III te praktički odsutnost spontane remisije u stadiju IV bolesti (80).

Osim zdravstvenog stanja pacijenta treba na umu imati i kvalitetu njegova života, koja se odnosi na njegovo shvaćanje i evaluaciju vlastitog funkcioniranja. Kod pacijenata koji se liječe često je umor najteži simptom i treba ga uzeti u obzir pri samom pristupu pacijentu. Ne postoji specifičan tretman za umor kod sarkoidoze, ali u nekim slučajevima pomaže kognitivna psihoterapija. Fizioterapeuti mogu dati savjet pacijentima kako poboljšati podnošenje tjelesne aktivnosti i opće fizičko stanje uzimajući u obzir njihov umor. Postoje i različiti instrumenti za procjenu kvalitete života kod oboljelih od sarkoidoze pluća. Neki od njih su upitnik za procjenu razine zaduhe te upitnici za procjenu zdravlja specifični za sarkoidozu (Sarcoidosis Health Questionnaire, King's Sarcoidosis Questionnaire, Sarcoidosis Assessment Tool) (9,81).

Sarkoidoza pluća je povremeno povezana s komplikacijama kao što su venska tromboembolija, razvoj aspergiloma i plućna hipertenzija. Pacijenti koji boluju od sarkoidoze pluća imaju oko tri puta veću vjerojatnost od razvoja duboke venske tromboze te plućne embolije. Kronična plućna aspergiloza komplikacija je u gotovo 2% oboljelih i najčešće se prezentira kao aspergilom u fibrocističnoj sarkoidozi i sarkoidozi s kavitacijama. Plućna hipertenzija je u ovih pacijenata obično komplikacija uznapredovale plućne fibroze. Opisane komplikacije su i atelektaza zbog bronhostenoze i sindrom gornje šuplje vene (1).

Ukupna stopa smrtnosti u oboljelih od sarkoidoze iznosi manje od 5%, događa se najčešće zbog progresivnog respiratornog zatajenja te zahvaćanja središnjeg živčanog sustava i srca. Uzroci smrti obično uključuju progresivnu plućnu fibrozu uz razvoj desnostranog srčanog zatajenja (lat. *cor pulmonale*), krvarenje iz pluća posljedično aspergilomu u plućima s oštećenom arhitekturom te srčano zatajenje zbog zahvaćanja srčanog mišića (73,80).

11. Zaključak

Temeljem dosadašnjih objavljenih radova etiologija sarkoidoze, a time i sarkoidoze pluća, i dalje ostaje nerazjašnjena. Postoje brojne hipoteze koje još uvijek nisu dovoljne da bi se potvrdio mehanizam nastanka bolesti. Zadnjih godina otkrivene su određene imunopatogenetske značajke bolesti koje bi mogle rasvijetliti etiologiju bolesti, a koje su bile temelj razvoja novih terapijskih mogućnosti. Sarkoidoza pluća je bolest koja imitira veliki broj drugih bolesti i zato njezino dijagnosticiranje zahtijeva izniman trud liječnika, ali i pacijenta. Brojna pitanja u liječenju bolesti ostaju otvorena. Pronalazak testa koji bi predvidio progresiju bolesti, optimalna duljina trajanja terapije, manje toksične alternativne terapije i mehanizmi koji utječu na perzistenciju bolesti neki su od daljnjih ciljeva u istraživanju ove bolesti.

12. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici dr.sc. Mariji Gomerčić Palčić na pomoći u procesu nastanka ovog rada.

Isto tako, zahvaljujem svojim kolegama i prijateljima te svojim profesorima na pomoći i podršci.

Najviše zahvaljujem svojoj obitelji i rodbini na savjetima, podršci i pomoći tijekom cijelog mog studiranja.

13. Literatura

1. King TE. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [pristupljeno 24.10.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
2. Sharma OP. Definition and history of sarcoidosis. U: Drent M, Costabel U, ur. Sarcoidosis. Sheffield: European Respiratory Society; 2005. Str. 1-12.
3. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du BR, i sur. Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 1999 Aug 14 [pristupljeno 01.05.2019.];160(2):736–55. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99 Dostupno na: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
4. Fontenot A, King TE. Pathology and pathogenesis of sarcoidosis. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [pristupljeno 24.10.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
5. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis [Internet]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011 Mar 1 [pristupljeno 01.05.2019.];183(3):573–81. doi: 10.1164/rccm.201006-0865CI Dostupno na: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201006-0865CI>
6. Spagnolo P. Sarcoidosis: a Critical Review of History and Milestones. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2015 Aug 4 [pristupljeno 01.05.2019.];49(1):1–5. doi: 10.1007/s12016-015-8480-0 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25737246>
7. ICD-10 Version:2016 [Internet]. [pristupljeno 01.05.2019.]. Dostupno na: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/D80-D89>
8. Hutchinson J. Mortimer's malady: a form of lupus pernio. Arch Surg. 1898;9:307–15.
9. Dizdarević Z, Karamahić J, Dizdarević K, Dizdarević S, Stević E. Sarkoidoza. U: Karamahić J, Dizdarević Z, ur. Klinička imunologija. Sarajevo: Svjetlost; 2007. Str. 417–93.
10. Besnier E. Lupus Pernio de la Face. Ann Derm Syph. 1889;10:33–6.
11. Tenneson H. Lupus pernio. Ann Dermatol Syphiligr. 1889;10:333–6.

12. Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *Nor Mag Laegevid.* 1899;14:1321–45.
13. Suresh L, Aguirre A, Buhite RJ, Radfar L. Intraosseous Sarcoidosis of the Jaws Mimicking Aggressive Periodontitis: A Case Report and Literature Review. *J Periodontol* [Internet]. 2004 Mar [pristupljeno 04.05.2019.];75(3):478–82. doi: 10.1902/jop.2004.75.3.478 Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2004.75.3.478>
14. Kreibich K. Über Lupus pernio. *Arch Dermatol Syph.* 1904;71:3–16.
15. Heerfordt CF. On febris uveo-parotidea subchronica localized in the parotid gland and uvea of the eye, frequently complicated by paralysis of the cerebrospinal nerves. *Graefes Arch Ophthal.* 1909;70:254–58.
16. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Heerfordt syndrome; [ažurirano 9.7.2018; pristupljeno 4.5.2019.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Heerfordt_syndrome.
17. Schaumann J. Lymphogranuloma benigna in the light of prolonged clinical observations and autopsy findings. *Br J Dermatol.* 1936;48:399–446.
18. Kuznitsky E, Bittorf A. Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe. *Munch Med Wochenschr.* 1915;1349–53.
19. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. I. Early signs and symptoms. *Acta Med Scand.* 1953;145:424–31.
20. Kveim A. On a new and specific cutaneous reaction in Boeck's sarcoid: a preliminary report. *Nord Med.* 1941;9:169–72.
21. Siltzbach LE. The Kveim test in sarcoidosis: a study of 750 patients. *J Am Med Ass.* 1961;178:476–82.
22. James DG, Neville E, Walker A. Immunology of sarcoidosis. *Am J Med* [Internet]. 1975 Sep 1 [pristupljeno 04.05.2019.];59(3):388–94. doi: 10.1016/0002-9343(75)90397-6 Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934375903976>
23. Lieberman J. Elevation of serum angiotension-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* [Internet]. 1975 Sep 1 [pristupljeno 04.05.2019.];59(3):365–72. doi: 10.1016/0002-9343(75)90395-2 Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934375903952>

24. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2153–65.
25. Peroš-Golubičić T. Sarkoidoza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 1403–7.
26. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA* [Internet]. 2003 Jun 25 [pristupljeno 04.05.2019.];289(24):3300–3. doi: 10.1001/jama.289.24.3300 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824213>
27. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1997 Feb 1 [pristupljeno 04.05.2019.];145(3):234–41. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009096 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9012596>
28. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, i sur. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Nov 15 [pristupljeno 04.05.2019.];164(10):1885–9. doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2104046 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11734441>
29. Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M, Popovich J, Iannuzzi MC. Epidemiology, demographics, and genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Infect* [Internet]. 1998 Sep [pristupljeno 04.05.2019.];13(3):166–73. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9764947>
30. Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Löfroos AB, Yamaguchi M, Selroos O. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* [Internet]. 1995 Mar [pristupljeno 04.05.2019.];12(1):61–7. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617979>
31. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016 Feb [pristupljeno 04.05.2019.];91(2):183–8. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.024 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727158>

32. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology and clinical characteristics of sarcoidosis: an update from a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Reumatismo* [Internet]. 2017 May 22 [pristupljeno 04.05.2019.];69(1):16–22. doi: 10.4081/reumatismo.2017.965 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28535617>
33. Arkema E V., Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* [Internet]. 2016 Jul 28 [pristupljeno 04.05.2019.];48(6):1690–9. doi: 10.1183/13993003.00477-2016 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471207>
34. Baughman RP, Field S, Costabel U, Crystal RG, Culver DA, Drent M, i sur. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016 [pristupljeno 04.05.2019.];13(8):1244–52. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-760OC Dostupno na: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/AnnalsATS.201511-760OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
35. Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D, Sweiss NJ, Baughman RP. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest* [Internet]. 2015 Feb [pristupljeno 04.05.2019.];147(2):438–49. doi: 10.1378/chest.14-1120 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25188873>
36. Alilović M, Peros-Golubičić T, Tekavec-Trkanjec J, Ivičević A. Prevalence of hospitalized patients with sarcoidosis in Croatia. *Coll Antropol* [Internet]. 2004 Jun [pristupljeno 04.05.2019.];28(1):423–8. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636101>
37. Škopljanać I, Miše K, Šegrt I, Ilak D. Sarcoidosis in South Croatia, 30-year follow up. U: *Epidemiology. ERS International Congress 2017* [Internet]. European Respiratory Society; 2017 Sep 1 [pristupljeno 04.05.2019.];50(Suppl 61). doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2599 Dostupno na: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/1393003.congress-2017.PA2599>

38. Chen E, Moller D. Etiologic Role of Infectious Agents. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 Jul 9 [pristupljeno 05.05.2019.];35(03):285–95. doi: 10.1055/s-0034-1376859 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007081>
39. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Apr 24 [pristupljeno 04.05.2019.];336(17):1224–34. doi: 10.1056/NEJM199704243361706 Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199704243361706>
40. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis: The Search for a Potential Pathogen. In: Baughman RP, ur. *Sarcoidosis*. New York: Taylor&Francis; 2006. Str. 247–75.
41. Chen ES, Moller DR. Etiology of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2008 Sep [pristupljeno 05.05.2019.];29(3):365–77. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.011 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539232>
42. Saidha S, Sotirchos ES, Eckstein C. Etiology of sarcoidosis: does infection play a role? *Yale J Biol Med* [Internet]. 2012 Mar [pristupljeno 05.05.2019.];85(1):133–41. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461752>
43. Rossman MD, Kreider ME. State of the Art. Lesson Learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis). *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2007 Aug 15 [pristupljeno 05.05.2019.];4(5):453–6. doi: 10.1513/pats.200607-138MS Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17684288>
44. Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA, Fireman E, Fontenot AP, Maier LA, i sur. An Official American Thoracic Society Statement: Diagnosis and Management of Beryllium Sensitivity and Chronic Beryllium Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 Nov 15 [pristupljeno 05.05.2019.];190(10):e34–59. doi: 10.1164/rccm.201409-1722ST Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398119>

45. Werfel U, Schneider J, Rodelsperger K, Kotter J, Popp W, Voitowitz H, i sur. Sarcoid granulomatosis after zirconium exposure with multiple organ involvement. *Eur Respir J* [Internet]. 1998 Sep 1 [pristupljeno 05.05.2019.];12(3):750–750. doi: 10.1183/09031936.98.12030750 Dostupno na: <https://erj.ersjournals.com/content/12/3/750.long>
46. Bartter T, Irwin RS, Abraham JL, Dascal A, Nash G, Himmelstein JS, et al. Zirconium compound-induced pulmonary fibrosis. *Arch Intern Med* [Internet]. 1991 Jun [pristupljeno 05.05.2019.];151(6):1197–201. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2043021>
47. Cao M, Cai H-R, Meng F-Q, Wei J-Y. [Pulmonary sarcoidlike granulomatosis induced by aluminum dust: a case report and literature review]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* [Internet]. 2008 Jun [pristupljeno 05.05.2019.];31(6):406–9. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19031797>
48. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, i sur. World Trade Center “Sarcoid-Like” Granulomatous Pulmonary Disease in New York City Fire Department Rescue Workers. *Chest* [Internet]. 2007 May [pristupljeno 05.05.2019.];131(5):1414–23. doi: 10.1378/chest.06-2114 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400664>
49. Jordan HT, Stellman SD, Prezant D, Teirstein A, Osahan SS, Cone JE. Sarcoidosis Diagnosed After September 11, 2001, Among Adults Exposed to the World Trade Center Disaster. 2011 [pristupljeno 05.05.2019.]; doi: 10.1097/JOM.0b013e31822a3596 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860326>
50. Leli I, Salimbene I, Varone F, Fuso L, Valente S. Husband and wife with sarcoidosis: possible environmental factors involved. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2013 Jan 25 [pristupljeno 05.05.2019.];8(1):5. doi: 10.1186/2049-6958-8-5 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351275>

51. Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, Ishige I, Suzuki T, Takemura T, et al. In situ localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. *J Pathol* [Internet]. 2002 Dec [pristupljeno 05.05.2019.];198(4):541–7. doi: 10.1002/path.1243 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12434425>
52. Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* [Internet]. 1999 Jul [pristupljeno 05.05.2019.];354(9173):120–3. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12310-3 Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673698123103>
53. Chen ES, Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2015 Aug 15 [pristupljeno 05.05.2019.];49(1):6–18. doi: 10.1007/s12016-015-8481-z Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25771769>
54. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, i sur. Familial Aggregation of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Dec 1 [pristupljeno 05.05.2019.];164(11):2085–91. doi: 10.1164/ajrccm.164.11.2106001 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739139>
55. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018 May 1 [pristupljeno 11.05.2019.];6(5):389–402. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30064-X Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625772>
56. Damjanov I. Upala. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. Str. 35–74.
57. Rossi G, Cavazza A, Colby T V. Pathology of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2015 Aug 12 [pristupljeno 11.05.2019.];49(1):36–44. doi: 10.1007/s12016-015-8479-6 Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-015-8479-6>

58. Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgrad Med.* 2017;129(1):149–58.
59. Semenzato G, Gurrieri C, Agostini C. Mechanisms of Granuloma Formation. U: Baughman RP, ur. *Sarcoidosis*. New York: Taylor & Francis; 2006. Str. 65–78.
60. Margaritopoulos GA, Economidou FN, Siafakas NM, Antoniou KM. Immunopathogenesis of Sarcoidosis. U: Motamedi M, ur. *Sarcoidosis Diagnosis and Management* [Internet] Rijeka, InTech; 2011 - [ažurirano 21.10.2011.; pristupljeno 01.05.2019] [Internet]. Str. 3–20. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/sarcoidosis-diagnosis-and-management/immunopathogenesis-of-sarcoidosis>
61. Gerke AK, Hunninghake G. The Immunology of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2008 Sep 1 [pristupljeno 11.05.2019.];29(3):379–90. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.014 Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272523108000439?via%3Dihub>
62. Kurata A. Immunopathogenesis and Presumable Antigen Pathway of Sarcoidosis: A Comprehensive Approach. U: Motamedi M, ur. *Sarcoidosis Diagnosis and Management* [Internet] Rijeka, InTech; 2011 - [ažurirano 21.10.2011.; pristupljeno 01.05.2019] [Internet]. Str. 21–34. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/sarcoidosis-diagnosis-and-management>
63. Baughman RP, Bois R Du. Clinical Presentation. U: Baughman RP, ur. *Sarcoidosis*. New York: Taylor&Francis; 2006. Str. 345–63.
64. Gerolemou L, Smith PR. Basic Diagnostic Approaches in Sarcoidosis. U: Motamedi M, ur. *Sarcoidosis Diagnosis and Management* [Internet] Rijeka, InTech; 2011 - [ažurirano 21.10.2011.; pristupljeno 01.05.2019] [Internet]. Str. 37–46. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/sarcoidosis-diagnosis-and-management>.
65. Mediawake R, Wells AU, Desai SR. Radiological Imaging in Sarcoidosis. U: Baughman RP, ur. *Sarcoidosis*. New York: Taylor&Francis; 2006. Str. 365–98.

66. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* [Internet]. 1961 Nov 4 [pristupljeno 12.05.2019.];2(5261):1165–72. doi: 10.1136/bmj.2.5261.1165
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14497750>
67. Veltkamp M, Grutters JC. The Pulmonary Manifestations of Sarcoidosis. U: Judson MA, ur. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the Practicing Clinician*. New York: Humana Press; 2014. Str. 19–39.
68. Shulimzon T, Koslow M. Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. U: Motamedi M, ur. *Sarcoidosis Diagnosis and Management* [Internet] Rijeka, InTech; 2011 - [ažurirano 21.10.2011.; pristupljeno 01.05.2019] [Internet]. Str. 47–70.
Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/sarcoidosis-diagnosis-and-management>.
69. Subramanian I, Flaherty KR, Martinez FJ. Pulmonary Function Testing in Sarcoidosis. U: Baughman RP, ur. *Sarcoidosis*. New York: Taylor&Francis; 2006. Str. 415–33.
70. Wells AU. Monitoring Pulmonary Sarcoidosis. U: Judson MA, ur. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the Practicing Clinician*. New York: Humana Press; 2014. Str. 129–47.
71. Kalkanis A, Judson MA. Distinguishing Asthma from Sarcoidosis: An Approach to a Problem that is not Always Solvable. *J Asthma*. 2013;50(1):1–6.
72. Baughman RP, Drent M. The Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. U: Judson MA, ur. *Pulmonary sarcoidosis: A Guide for the Practicing Clinician*. New York: Humana Press; 2014. Str. 41–64.
73. King TE. Treatment of pulmonary sarcoidosis: Initial therapy with glucocorticoids. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [pristupljeno 24.10.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
74. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(7):946–54.
75. Zhou Y, Lower EE, Li H, Baughman RP. Clinical management of pulmonary sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(5):577–91.

76. Jara-Palomares L, Caballero-Eraso C, Díaz-Baquero A, Rodríguez-Portal JA. Updated Guidelines for the Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. U: Motamedi M, ur. Sarcoidosis Diagnosis and Management [Internet] Rijeka, InTech; 2011 - [ažurirano 21.10.2011.; pristupljeno 01.05.2019] [Internet]. Str. 125–36. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/sarcoidosis-diagnosis-and-management>
77. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, i sur. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. Thorax [Internet]. 1996 Mar 1 [pristupljeno 15.05.2019.];51(3):238–47. doi: 10.1136/thx.51.3.238 Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8779124>
78. King TE. Treatment of pulmonary sarcoidosis: Disease refractory to glucocorticoid therapy. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [pristupljeno 24.10.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
79. Taimeh Z, Hertz MI, Shumway S, Pritzker M. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. Twenty-five years of experience in the USA. Thorax. 2016;71(4):378–9.
80. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Eur Respir J [Internet]. 1999 Oct 1 [pristupljeno 01.05.2019.];14(4):735–7. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573213>
81. Baughman RP, Lower EE, Saketkoo LA. Clinical trials in pulmonary sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2015;21(5):525–31.

14. Životopis

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime:	Denis Dujmenović
Datum i mjesto rođenja:	9. kolovoza 1994., Banja Luka, BiH
E-mail:	denadujmena@gmail.com

OBRAZOVANJE

rujan 2013. – danas	Medicinski fakultet u Zagrebu
rujan 2009. – lipanj 2013.	Gimnazija Sisak (opća gimnazija), Sisak
rujan 2001. – lipanj 2009.	OŠ Viktorovac, Sisak

STUDENTSKE AKTIVNOSTI

rujan 2018. – danas	član Studentske sekcije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta
listopad 2017. – travanj 2019.	demonstrator na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta
prosinac 2014.	Dekanova nagrada za uspjeh u akademskoj godini 2013./2014.

STRANI JEZICI

Aktivno znanje:	engleski
Pasivno znanje:	njemački